



Le Diagnostic préimplantatoire : incidence de la biopsie des cellules embryonnaires sur le déroulement de la grossesse et l'état néonatal

Mandy Frayssinet

► To cite this version:

Mandy Frayssinet. Le Diagnostic préimplantatoire : incidence de la biopsie des cellules embryonnaires sur le déroulement de la grossesse et l'état néonatal. Gynécologie et obstétrique. 2010. dumas-00564681

HAL Id: dumas-00564681

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00564681>

Submitted on 9 Feb 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Liens

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

Mémoire pour le
Diplôme d'Etat de Sage-femme

Présenté et soutenu publiquement

le : 16 Avril 2010

par

Mandy Frayssinet

Née le 24 Mai 1986

**Le Diagnostic préimplantatoire :
incidence de la biopsie des cellules
embryonnaires sur le déroulement de
la grossesse et l'état néonatal**

DIRECTEUR DU MEMOIRE :
Mr LAMAZOU Frédéric

Chef de clinique à l'Hôpital Antoine Bécère

GUIDE DU MEMOIRE :
Mme MENINAT Catherine

Sage-femme enseignante, Ecole de Baudelocque

Numéro de mémoire : 2010PA05MA11

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier l'équipe du centre d'assistance médicale à la procréation du centre hospitalier Antoine Béchère, et plus particulièrement le Professeur René Friedman qui grâce à son accord pour réaliser cette étude dans son centre a permis à ce mémoire de voir le jour. Je remercie également la sage-femme Violaine Kerbrat, pour son travail au sein même du centre d'AMP et qui m'a permis de réunir toutes les informations nécessaires concernant les grossesses DPI.

Ensuite, je remercie le Dr Laurence Fois pour son travail préalable sur les enfants nés du DPI ainsi que les équipes des laboratoires de FIV et de génétique du centre hospitalier Antoine Béchère et de Necker pour leur aide et les photos données.

Mes plus vifs remerciements vont aussi au Dr Lamazou Frédéric et à Mme Meninat Catherine pour l'aide précieuse qu'ils m'ont accordée tout au long de l'élaboration de ce travail de recherche, mais aussi pour leur soutien, leur gentillesse et leur patience.

J'exprime également toute ma reconnaissance au Pr Cabrol et à toute l'équipe pédagogique pour ces quatre années d'enseignement au sein de l'école de sages-femmes de Baudelocque, qui vont faire de moi, je l'espère, une sage-femme compétente.

Enfin, j'adresse une pensée particulière à tous mes proches et ma chère amie de promotion Mlle Batonat Maryse pour les moments de détente qu'ils ont su m'apporter pendant ces années de formation ainsi que pour leur soutien et leur accompagnement quel que soient mes choix et leur retentissement.

Table des matières

Remerciements	
Table des matières	
Résumé	
Abstract.....	
Introduction	1
PREMIERE PARTIE : Introduction au Diagnostic préimplantatoire.....	3
1. Problématique, Hypothèses, Objectifs.....	4
2. Cadre conceptuel	5
2.1 Concept historique.....	5
2.2 Cadre législatif	6
2.3 Détail de la Fécondation In Vitro	7
2.3.1. Protocoles de stimulation ovarienne.....	7
2.3.2. Fécondation In Vitro et étude de la morphologie embryonnaire	9
2.3.3. Transfert de l'embryon	12
2.4. Injection Intra Cytoplasmique d'un Spermatozoïde et biopsie embryonnaire au cours du Diagnostic Préimplantatoire.....	13
2.4.1. Biopsie des cellules embryonnaires.....	14
2.4.2. Analyse Génétique	15
2.4.3. Placentation et biopsie embryonnaire	18
DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	20
1. Matériel et Méthode.....	21
1.1. Matériel.....	21
1.2. Méthode.....	21
1.2.1. Sélection de la population de l'étude	21
1.2.2. Critères de la Grille de données	22
1.2.3. Logiciel de statistique	22
2. Présentation des résultats.....	23
2.1. Caractérisation de la population	23
2.1.1. Age	23
2.1.2. Origine géographique des patientes	24
2.1.3. Antécédents obstétricaux	24
2.1.4. Bilan d'infertilité	26
2.1.5. Type de DPI utilisé.....	28

2.2. <i>Issues obstétricales</i>	29
2.2.1. Complications obstétricales rencontrées en cours de grossesse	29
2.2.2. Issues obstétricales à l'accouchement	30
2.3. <i>Issues néonatales</i>	33
2.3.1. Voie d'accouchement.....	33
2.3.2. Terme de naissance et prématurité	34
2.3.3. Poids de naissance	35
2.3.4. Evaluation de l'état néonatal	36
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	39
1. <i>Critique de l'étude</i>	40
2. <i>Population de l'étude</i>	41
3. <i>Discussion des hypothèses</i>	42
3.1. Hypothèse 1 : La biopsie des cellules embryonnaires à t'elle une incidence sur le déroulement de la grossesse ?	42
3.2. Hypothèse 2 : La biopsie des cellules embryonnaire réalisée lors du DPI à une incidence défavorable sur l'état néonatal à la naissance.	52
4. <i>Propositions</i>	61
Conclusion	63
Ce travail de recherche se proposait d'évaluer l'impact de la biopsie embryonnaire, réalisée in vitro, sur l'incidence des pathologies rencontrées au cours de la grossesse ainsi que l'incidence sur l'état néonatal, des enfants nés de cette technique.	63
Notre étude a mis en avant un élément essentiel pour le suivi de ces grossesses. En effet, d'après nos résultats, la biopsie n'aurait pas de conséquences délétères sur le déroulement de la grossesse et les pathologies éventuellement rencontrées. De plus, elle n'affecterait pas l'état de santé des enfants à la naissance.....	63
Il est évident que ces résultats sont à nuancer, du fait d'un faible effectif de notre population. Il serait donc intéressant d'effectuer une étude avec un nombre plus important de patientes afin de confirmer la validité de nos résultats.	63
De plus, nous avons axé notre recherche sur l'adaptation à la vie extra utérine de ces enfants et les malformations fœtales éventuelles. Il serait intéressant d'étudier le développement psychomoteur et staturo-pondéral à plus long terme de ces derniers. Une étude, menée en 2008 à	

tenté d'évaluer ces derniers critères sur 49 enfants, comparé à 66 enfants conçus spontanément. Il semblerait qu'il n'y ait pas de problèmes de santé majeurs retrouvés, mais encore une fois, une étude sur un échantillon plus large serait nécessaire afin de valider ces résultats.	63
Le DPI semblerait une technique d'AMP avec de belles perspectives d'avenir et un nouvel espoir pour les couples concernés. Cependant, la notion d'eugénisme doit rester présente dans les esprits afin de ne pas observer, dans le futur, des débordements de comportement.	64
Bibliographie.....	65
Annexes.....	70

Résumé

Les indications du Diagnostic Préimplantatoire (DPI) ne cessent d'augmenter et d'évoluer depuis la première tentative en 1990. Le suivi des enfants nés après DPI montre qu'il convient d'être rassurant sur l'impact de la biopsie embryonnaire, toutefois, le suivi de la grossesse et la survenue d'éventuelles complications obstétricales ainsi que l'état néonatal des enfants n'ont pas été encore étudiés.

L'objectif de cette étude rétrospective est de comparer le déroulement de la grossesse, la survenue de complications obstétricales et néonatales chez 86 patientes ayant bénéficiées d'un DPI versus 115 grossesses obtenues après ICSI. Seules les grossesses singleton ont été incluses dans l'étude. Les deux populations étaient comparables excepté pour la gestité et la parité qui étaient statistiquement plus élevées dans le groupe DPI.

Il a été observé une différence significative en ce qui concerne les hospitalisations en GHR, les menaces d'accouchements prématurés et le diabète gestationnel, qui étaient plus élevés dans le groupe ICSI avec respectivement : 23.3% versus 12.8%, 13.9% versus 4.6% et 10.4% versus 1.2%. Nous observons un pourcentage plus élevé de métrorragies du 1^{er} trimestre, de placenta prævia et de pré éclampsie sans différence statistiquement significative retrouvée, pour les patientes du groupe DPI. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les poids de naissance, les termes et modalités d'accouchement avec respectivement 3415g versus 3300g à 39SA+5 jours versus 39SA+4 jours. Une tendance a été retrouvée concernant les hospitalisations en néonatalogie pour les nouveau-nés du groupe DPI, sans que le seuil de significativité soit atteint.

En conclusion, les grossesses obtenues après DPI ne semblent pas être à considérer comme des grossesses à risque avec des issues obstétricales et néonatales comparables à celles de l'ICSI.

Mots-clés : Diagnostic préimplantatoire, complication obstétricale, complication néonatale

Abstract

Since the first preimplantatory diagnosis (PGD) procedure in 1990, indications have regularly increased. The follow up of children born after PGD show no adverse outcomes but no studies have been reported concerning the pregnancy and possible complications related to PGD procedure.

This retrospective study aimed at comparing obstetrical and neonatal outcomes in 86 singleton pregnancies obtained after ICSI/PGD versus 115 singleton pregnancies obtained after ICSI.

Patients characteristics were not significantly different excepted for gestity and parity which were higher in the PGD group. The rates of maternal hospitalisation, premature labour, and gestational diabetes were significantly higher in the ICSI group (23.3% versus 12.8%, 13.9% versus 4.6% et 10.4% versus 1.2%, $p < 0.005$ respectively). Patients of PGD group had higher rates of first trimester bleeding, praevia placenta, and preeclampsia without reaching the statistical significance. Birth weights, term delivery, and delivery modalities were similar in both groups. Néonatal hospitalisations were observed more often in the PGD group without reaching the statistical significance.

Pregnancies obtained after ICSI/PGD procedures don't seem to be considered as high risk pregnancies as compared to ICSI pregnancies.

Keywords: preimplantion genetic diagnosis, obstetric outcome, perinatal outcome.

Introduction

Le Diagnostic préimplantatoire a été décrit pour la première fois en 1990. L'objectif de cette nouvelle technique était, pour un couple présentant un fort risque de transmettre une maladie génétique à leur futur bébé, d'éviter cette transmission. Cette nouvelle pratique s'adressait à des couples fertiles. De nombreux enfants non atteints de la maladie génétique préalablement identifiée chez leurs parents, sont nés depuis ces 20 dernières années. En France, l'autorisation pour la pratique de cette technique d'AMP a été accordée en 1999. Chaque année, en moyenne 100 bébés naissent suite à la biopsie pratiquée sur leurs cellules embryonnaires permettant de les identifier comme embryons sains ou atteints de cette maladie d'une particulière gravité ou reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Le passé des couples qui se présentent en AMP pour un DPI est douloureux pour la plupart. Beaucoup d'entre eux ont dû subir une, ou plusieurs, IMG pour anomalie génétique diagnostiquée au cours d'un Diagnostic anténatal. Certains ont eu des enfants atteints qui sont, soit décédés dans les premiers jours ou mois de vie, soit qui vivent avec cette maladie au quotidien. Le DPI leur permet d'accéder à ce désir d'enfant « sain » et ainsi la grossesse est souvent dite « précieuse ».

Qu'en est-il réellement du point de vue médical ? Les grossesses issues du DPI, qui sont des grossesses obtenues à la suite de plusieurs micromanipulations embryonnaires, sont-elles des grossesses à risque ? Y a-t-il plus de complications obstétricales ? Les enfants à naître présentent-ils un état néonatal comparable aux autres nouveau-nés issus d'autres techniques d'AMP ou conçus naturellement ?

Pour répondre à ces questions, ce mémoire se propose d'énoncer, dans une première partie, les différents aspects du DPI. Il présentera d'abord le contexte historique et législatif et ensuite s'interrogera sur ce qu'est la fécondation in vitro, technique d'AMP utilisée pour le DPI afin d'obtenir un

embryon. Pour terminer, seront abordées la biopsie embryonnaire et l'analyse génétique, deux éléments propres à cette technique.

Dans une seconde partie, ce mémoire présentera les résultats de l'étude rétrospective réalisée sur dossiers, dans le centre d'AMP du centre hospitalier Antoine Béchère, concernant les grossesses uniques issues du DPI depuis le début de cette pratique en France comparées aux grossesses FIV/ICSI obtenues et suivies dans ce même centre.

Une troisième partie explicitera et discutera les résultats de l'étude afin de répondre aux hypothèses posées et de faire des propositions quant au suivi de ces grossesses afin que ces dernières soient prises en charge d'une manière adaptée.

Peu d'études ont été publiées concernant les grossesses issues du DPI : ce mémoire pourrait apporter des éléments de prise en charge spécifique.

PREMIERE PARTIE :
Introduction au Diagnostic
préimplantatoire

1. Problématique, Hypothèses, Objectifs

Le recours à l'assistance médicale à la procréation est devenu de nos jours un phénomène de société. En effet, dans l'environnement de la vie moderne, les couples programment leur désir d'enfants, et deviennent donc rapidement impatients quand la grossesse ne survient pas dès l'arrêt du moyen de contraception. De plus, la médiatisation des problèmes de fertilité liés à l'âge et à la baisse des paramètres spermatiques et ovariens ne fait qu'accentuer ce phénomène.

Outre les problèmes d'infertilité ou d'infécondité auxquels certains couples doivent faire face, d'autres doivent affronter un problème lié à leur patrimoine génétique.

Le Diagnostic préimplantatoire est une technique proposée aux patients afin d'accéder à ce désir de donner naissance à un enfant non atteint d'une maladie d'une particulière gravité ou incurable.

Le geste « agressif » de la biopsie embryonnaire, nécessaire à la réalisation du diagnostic préimplantatoire, et qui consiste à prélever un quart de la masse cellulaire de l'embryon nous questionne.

Cette micromanipulation, qui se rajoute à l'ICSI, sur un embryon de 4 à 8 cellule et qui détient le potentiel nécessaire à son développement ultérieur n'a-t-elle pas un impact ?

Lors de la réalisation des premiers diagnostics préimplantatoires, le résultat sur l'observation du développement in vitro des blastocystes après la biopsie et de leur morphologie a été encourageant. Cependant, cela ne semble pas être le reflet du potentiel implantatoire de l'embryon et de son développement in vivo.

La biopsie des cellules embryonnaires lors de la réalisation du diagnostic préimplantatoire a-t-elle une incidence sur la grossesse à venir et sur l'enfant à naître ?

Hypothèses :

Hypothèse 1 : La biopsie des cellules embryonnaires lors du DPI a un impact sur le déroulement de la grossesse.

Hypothèse 2 : La biopsie des cellules embryonnaires lors du DPI a une incidence sur l'état néonatal à la naissance.

Objectifs

L'objectif de ce mémoire est ainsi d'étudier rétrospectivement sur dossier l'impact de la biopsie sur le déroulement de la grossesse, l'apparition de complications placentaires pendant la grossesse et l'accouchement ainsi que les issues néonatales en comparaison aux grossesses obtenues par FIV/ICSI. Ces deux techniques ne se distinguant que par la présence de la biopsie embryonnaire dans le cadre du DPI.

Ainsi lors de cette étude, nous avons collecté par l'intermédiaire des dossiers médicaux de patientes, les données nécessaires afin de répondre aux différentes hypothèses préalablement posées.

Afin de pouvoir comprendre l'intérêt de cette étude, il est nécessaire dans un premier temps de donner quelques notions sur la procréation médicalement assistée, puis d'étudier ce qui a déjà été observé lors de la pratique de la FIV/ICSI sur les paramètres qui nous intéressent.

2. Cadre conceptuel

2.1 Concept historique

Depuis la première naissance après fécondation in vitro (FIV) en Angleterre en 1978 puis en France en 1982 [29], la procréation médicalement assistée est devenue un véritable phénomène de société. On estime en effet que près d'un quart des couples consulteront au moins une fois pour infertilité et cette tendance devrait continuer à s'accroître au vu de

la baisse des paramètres spermatiques en 50 ans. On estime qu'en 2005, il a été réalisé en Europe 118 074 FIV et 203 329 ICSI, permettant d'obtenir respectivement 29 302 et 55 305 grossesses évolutives [15].

Ce domaine a connu un développement technique rapide avec la première injection intra cytoplasmique (ICSI) en 1992, la congélation embryonnaire proposée dès 1983, la première maturation in vitro (MIV) décrite en 1965 avec la première naissance rapportée en 1983. La vitrification d'ovocytes pour la préservation de la fertilité a été annoncée en 1987 mais n'était jusqu'à très récemment qu'une méthode expérimentale du fait des taux décevants de grossesse obtenue. Plus récemment en 2004, une première grossesse a été obtenue après une autogreffe ovarienne [26].

Les progrès réalisés en parallèle dans le domaine de la génétique avec en particulier l'identification des gènes responsables de pathologies transmissibles ont permis d'ouvrir une nouvelle indication en réalisant le premier diagnostic pré-implantatoire (DPI) en Angleterre en 1990. En France, cette pratique n'est autorisée que depuis 1999.

2.2 Cadre législatif

Depuis la première naissance après DPI, la demande des couples est croissante pour cette technique dont les indications s'étendent. Paradoxalement, le nombre de centres agréés pour la pratique du DPI est encore limité à 3 en France.

L'absence de réglementation dans certains pays, y autorise toutes les pratiques, faisant surgir de nombreuses questions éthiques avec en particulier l'apparition du spectre de l'eugénisme puisque certains centres à l'étranger commencent à proposer des enfants sur mesure.

En France, le DPI est très encadré par la loi de bioéthique de 1994 qui n'autorise cette pratique qu'« en cas de pathologies d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » afin d'éviter toutes dérives eugénistes. Seuls les centres agréés ont le droit de pratiquer cette

technique. En France, trois centres y sont autorisés : le CHU de Clamart, le CHU de Montpellier et le CHU de Strasbourg.

Chaque demande de prise en charge doit d'abord être acceptée au cours d'un staff multidisciplinaire validant l'indication du DPI et sa faisabilité. Une fois acceptée, le couple est alors reçu en consultation multidisciplinaire regroupant les gynécologues en charge de la fécondation in vitro, les généticiens et un psychiatre.

Toute l'activité DPI est transmise de façon nominative à l'Agence de Biomédecine qui a la charge du contrôle du bon fonctionnement de cette pratique.

2.3 Détail de la Fécondation In Vitro

La FIV consiste à recueillir les gamètes du couple, ovocytes et spermatozoïdes, afin de réaliser une fécondation en dehors du corps puis dans un second temps à transférer le ou les embryons obtenu(s) dans la cavité utérine

Des étapes cliniques essentielles guident la pratique de cette technique d'AMP : la ponction ovocytaire après un processus de stimulation ovarienne, l'appréciation de la qualité embryonnaire et le transfert embryonnaire.

2.3.1. Protocoles de stimulation ovarienne

Le but de la stimulation ovarienne est d'obtenir un nombre d'ovocytes matures suffisant afin de réaliser dans un second temps la fécondation et ainsi de multiplier les chances d'obtenir des embryons.

Avant sa prise en charge, la patiente bénéficie d'un bilan pré-thérapeutique comprenant des sérologies, des dosages hormonaux au troisième jour du cycle (FSH, LH, oestradiolémie, inhibine b et plus récemment AMH), une échographie avec compte des follicules antraux au troisième jour du cycle et une hystéroscopie diagnostique entre le 8^{ème} et le 13^{ème} jour du cycle. Le conjoint, quant à lui, réalise au laboratoire des sérologies, un spermogramme, un spermocytogramme, une spermoculture et un test de

migration survie afin d'étudier la vitalité de ses spermatozoïdes. Ce bilan pré-thérapeutique permet de sélectionner le protocole de stimulation ovarienne le plus adapté et la dose de gonadotrophines appropriée.

Du fait d'un risque d'ovulation prématurée estimé à 20-30% selon les auteurs [29], les protocoles de stimulation associent le plus souvent aux gonadotrophines des « agonistes » de GnRH ou des « antagonistes » de la GnRH visant à prévenir ou interrompre le pic de LH et ainsi bloquer l'ovulation.

Le choix des protocoles de stimulation doit prendre en compte plusieurs facteurs qui sont [29] :

- l'âge des patientes
- le poids et l'indice de masse corporel (IMC)
- la consommation éventuelle de tabac
- l'existence d'un syndrome des ovaires polykystiques
- la réserve ovarienne évaluée grâce à l'échographe et aux dosages biologiques
- le statut endometrial : morphologie, vasculaire
- La réponse à d'éventuelles tentatives antérieures.

Le protocole « agoniste » consiste à bloquer les sécrétions de l'antéhypophyse à l'aide d'un agoniste de la GnRH (Decapetpyl ou Gonapeptyl), trois semaines avant le début de la stimulation ovarienne. Celui-ci doit être débuté entre le J20 de la phase lutéale et J2 du cycle de stimulation. Au terme des trois semaines, un dosage de l'oestradiolémie (inférieur à 50 ng/ml,) une LH (inférieure à 2 UI/L) ainsi qu'une échographie confirmant l'absence de kyste permet de vérifier l'efficacité du blocage de l'antéhypophyse. La patiente recevra alors des gonadotrophines d'activité FSH seule (Gonal-F, Puregon) en association avec de la LH seule (Luveris) ou d'activité mixte FSH et LH (Ménopur) en injection sous cutanée en continu afin d'obtenir la croissance et la maturation des follicules. Cette croissance est alors monitorée par des échographies et des dosages réguliers.

Le protocole « antagoniste » consiste à donner un prétraitement à la patiente pendant 3 semaines à base d'œstrogènes : soit une pilule, soit du provames. Cela permet d'harmoniser la cohorte folliculaire c'est-à-dire d'obtenir des follicules de la même taille. Ce point étant vérifié par une échographie avant le début de la stimulation ovarienne. La stimulation ovarienne consiste en des injections quotidiennes de gonadotrophines (FSH et LH), et à partir du 6^{ème} ou du 8^{ème} jour, on introduit toutes les 48 heures une injection de l'antagoniste qui va empêcher l'ovulation d'avoir lieu en inhibant la sécrétion de LH par l'antéhypophyse. S'ensuivent alors les mêmes gestes à pratiquer que le protocole « agoniste » avec l'injection de gonadotrophine puis la ponction.

Une fois qu'au moins 4 follicules atteignent un diamètre moyen supérieur à 16 mm, la patiente fera alors une injection de gonadotrophines chorioniques qui grâce à son effet LH-like va initier l'ovulation dans les 48 heures suivantes. Trente quatre à trente six heures après cette injection, les ovocytes sont recueillis dans le liquide folliculaire lors de la ponction d'ovocytes sous contrôle échographique. Celle-ci peut être réalisée soit sous anesthésie locale, soit sous anesthésie générale.

2.3.2. Fécondation In Vitro et étude de la morphologie embryonnaire

Le jour de la ponction ovocytaire, lors de la FIV classique, le sperme traité est mis en contact avec les ovocytes prélevés et la fécondation se fera par pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte sans action extérieure.

Dans le cas de l'ICSI, un spermatozoïde est sélectionné sur sa morphologie et sa mobilité. Il est alors immobilisé et aspiré dans une pipette de micro injection. Celle-ci va alors pénétrer dans le cytoplasme de l'ovocyte par ponction et déposer le spermatozoïde à l'intérieur. De nos jours, du fait des performances des techniques (ICSI notamment), des embryons sont obtenus dans 95% des cas [29]. Ceux-ci sont ensuite observés et évalués sur des

critères morphologiques, les meilleurs seront alors transférés ou destinés à la congélation pour une utilisation ultérieure.

La qualité des embryons obtenus dépend de plusieurs critères, bien définis depuis quelques années et dont dépendra en partie le potentiel implantatoire de ces derniers.

Les points majeurs d'observation sont [26] :

- Le nombre de blastomères. Le pronostic est favorable lorsqu'il y a la présence de 4 blastomères à J2 et 8 blastomères à J3 de la ponction
- La taille des blastomères qui traduit la distribution des organelles et produits d'expression entre les blastomères.
- Le niveau de fragmentation, ayant une influence péjorative sur le potentiel implantatoire. Elle est définie par le pourcentage du volume total de l'embryon occupé par les exsudats ou fragments

Une classification a été réalisée tenant compte de la régularité des blastomères et de la présence de fragments cytoplasmiques [26].

Les embryons de meilleur pronostic (Type A) n'ont pas de fragments et possèdent des blastomères de taille homogène.

Ceux du type B ont des fragments qui occupent moins de 20% du volume embryonnaire total.

Les embryons de type C ont entre 20% et 50% de leur volume occupé par des fragments ou leurs blastomères ne sont pas homogènes.

Ceux du type D en ont plus de 50% ou ne se sont pas suffisamment divisés.

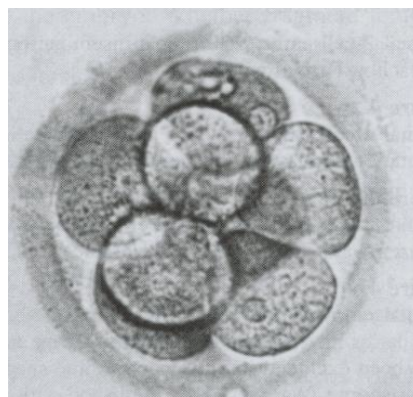


Figure 1 : Embryon à j2

Une autre classification, à 3 chiffres (BLEFCO) est aussi retrouvée dans certains services d'AMP

- 1er chiffre : nombre de blastomères, généralement de 4 à J2 et 8 à J3
- 2ème chiffre : forme des blastomères : 1 : typique (normale) 2 : atypique
- 3ème chiffre : Taux de fragmentation : de 1 : inférieur à 10% à 3 supérieur à 50%

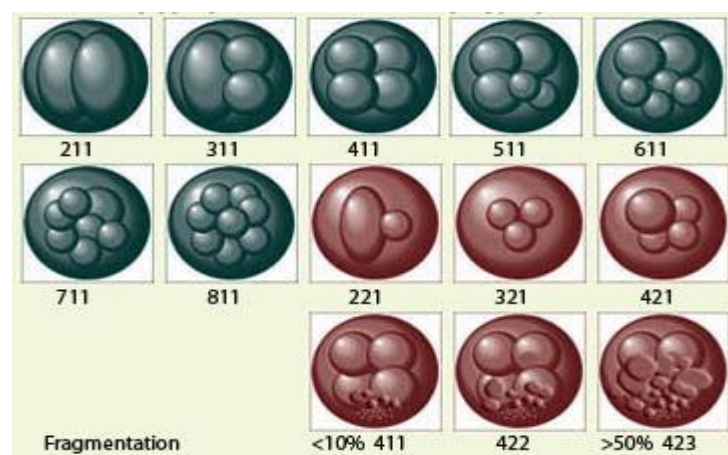


Figure 2 : Classification BLEFCO

- 211 embryon "retardataire" pour un transfert à J2*
- 221 embryon "atypique"
- 311 embryon typique
- 321 embryon "atypique"
- 411 embryon typique - (si transfert à J2)
- 411 embryon typique mais peu fragmenté (inf à 10%)
- 422 embryon fragmenté (entre 10 et 30%)
- 423 embryon très fragmenté (sup. à 30%)
- 421 embryon "atypique"
- 511 embryon typique
- 611 embryon typique
- 711 embryon typique
- 811 embryon typique - (si transfert à J3*)

Au jour d'aujourd'hui, il est difficile cependant de hiérarchiser les paramètres entre eux et de trouver un lien direct dans le pronostic d'implantation : ceci du fait d'un nombre élevé de paramètres intervenant tant sur le plan de l'embryon que sur celui de la patiente.

2.3.3. Transfert de l'embryon

Le transfert du ou des embryons *in utero* a lieu habituellement à 48 heures post ponction. Il peut être effectué à 72h sans qu'il n'y ait de modifications des taux d'implantation.

Dans certaines indications, la culture embryonnaire peut être prolongée jusqu'au 5^{ème} jour pour obtenir des blastocystes. Ces derniers présentent un potentiel d'implantation supérieur, expliqué en partie par le fait qu'à ce stade de développement de l'embryon, le transfert est synchrone avec la maturation endométriale. Cependant la culture prolongée ne permet d'obtenir que 40 à 50% de blastocystes, en contrepartie la sélection des embryons est plus aisée [29].

Le transfert est un geste doux, précis et efficace, il doit être réalisé par un médecin confirmé. C'est en effet la dernière étape du processus de FIV. Ce geste conditionne directement les chances de grossesse.

Pour faire ce transfert, on utilise un cathéter au bout duquel est fixée une seringue de 1 ml remplie du milieu de culture de l'embryon et avec lequel le cathéter a été préalablement rincé. Le ou les embryons sont alors placés à l'extrémité de ce cathéter [26].

L'orifice interne du col est préalablement nettoyé avec du sérum physiologique ou du milieu de culture et la glaire cervicale est doucement aspirée, en effet celle-ci peut être responsable d'une rétention de ou des embryons dans le cathéter.

Une fois le cathéter dans la cavité utérine via le canal cervical (sans avoir touché le fond utérin), une légère pression sur le piston de la seringue permet de déposer l'embryon.

Le transfert se fait préférentiellement sous guidage échographique par voie abdominale, afin de suivre le trajet du cathéter utilisé.

2.4. Injection Intra Cytoplasmique d'un Spermatozoïde et biopsie embryonnaire au cours du Diagnostic Préimplantatoire

Depuis 1993, l'ICSI a révolutionné le traitement de l'infertilité masculine : elle permet à des hommes ayant peu de spermatozoïdes dans leur éjaculat, ou bien même ayant des anomalies spermatiques bien décrites d'assurer une fécondation par une micro injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte à distance du globule polaire afin de ne pas altérer le fuseau méiotique. Cette technique est pratiquée également pour la réalisation du diagnostic préimplantatoire afin d'éviter le risque de contamination de l'embryon par de l'ADN paternel du à la présence de spermatozoïdes autour de l'ovocyte.

Les taux de fécondation obtenus suite à cette pratique atteignent de bons résultats. Celle-ci est indiquée en cas d'infertilité masculine, d'échecs répétés en fécondation en FIV classique et de DPI.



Figure 3 : Maintient de l'ovocyte



Figure 4 : ICSI

2.4.1. Biopsie des cellules embryonnaires

Deux à trois jours après la fécondation in vitro, les embryons sont classés en fonction de leur morphologie. Ne pourront être biopsiés que les embryons possédant six à huit cellules de la même taille.

Cette technique a été montrée pour la première fois par Handyside A. et son équipe en 1989 [27]. Afin de savoir si la biopsie était sans conséquence sur l'embryon, ils ont étudié différents paramètres de l'embryon in vitro jusqu'au 5^{ème} jour post ponction ovocytaire, c'est-à-dire jusqu'au jour où les embryons sont normalement transférés dans la cavité utérine de la patiente. Ils ont conclu que prélever un quart de la masse cellulaire de l'embryon au stade 8 cellule n'avait pas de conséquences délétères sur le développement de l'embryon, in vitro, jusqu'au stade blastocyste. Ils ont ainsi suggéré cette méthode pour les couples présentant une anomalie génétique.

La technique est la suivante : les embryons sont immobilisés par une pipette de contention. On vérifie l'absence de cellules de la granulosa ou de spermatozoïdes autour de la zone pellucide. La zone pellucide est ouverte sur une petite zone par un laser. Les cellules seront alors aspirées dans des pipettes et les embryons replacés dans leurs étuves. En moyenne le nombre d'embryons biopsiés par couple est de 4[29]. Il est possible de prélever une ou deux cellules. Ne prélever qu'une cellule rend le diagnostic génétique moins fiable car il n'y a alors qu'une seule cellule analysée. Prélever deux cellules permet de confirmer le diagnostic sur deux cellules mais augmente le risque de blocage de l'embryon après la biopsie [27].



Figure 5 : Biopsie embryonnaire

2.4.2. Analyse Génétique

Les cellules sont alors transférées dans le laboratoire de génétique pour leur analyse. La technique utilisée dépend alors de l'indication :

- Analyse cytogénétique dans le cas des diagnostics de sexe ou des translocations : l'analyse se fera par la technique FISH. Cette technique consiste à utiliser des sondes marquées par un fluorescent qui iront se fixer sur les zones transloquées ou sur les chromosomes sexuels. Le nombre de « spots » visibles et leur position permettra de classer les embryons :
 - en équilibrés si le nombre de spots déséquilibrés est un multiple de deux.
 - En déséquilibrés si pour une zone de chromosome, il n'est observé qu'un seul spot ou au contraire trois.

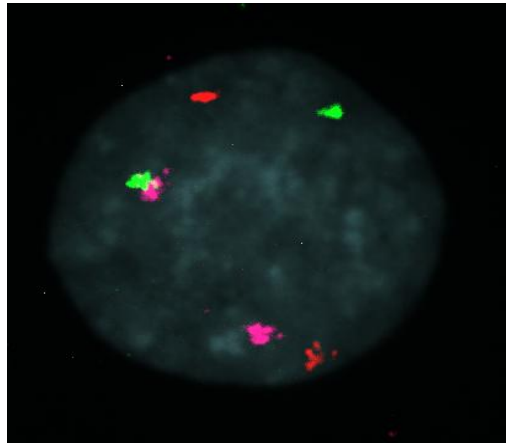


Figure 6 : Résultat Fish

- Analyse moléculaire dans le cadre des maladies génétiques par mutation d'un gène comme la mucoviscidose. L'ADN embryonnaire est alors extrait et amplifié par PCR. L'analyse génétique pourra alors si le couple est dit « informatif » identifier la mutation.

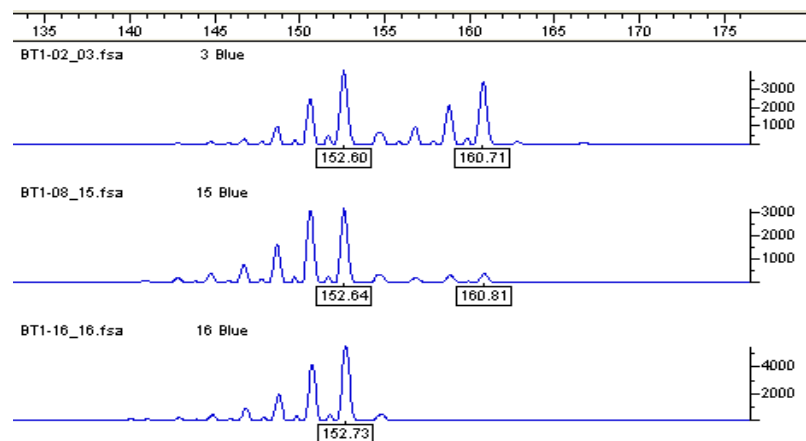


Figure 7 : Amplification d'un allèle spécifique

Cette technique connaît par ailleurs des limites :

- le temps : le diagnostic doit être rendu dans un maximum de 48 heures, or pour certaines pathologies, il n'existe pas encore de techniques permettant un diagnostic aussi rapide. Contrairement au diagnostic prénatal où le laboratoire dispose de plusieurs jours voire semaines pour rendre le diagnostic.

- L'informativité du couple : pour faire un DPI, la mutation doit être facilement identifiable par les sondes utilisées en diagnostic direct. Certains couples ne le sont pas, c'est à dire qu'il est malaisé de localiser la mutation ou alors qu'il n'est pas possible de distinguer un sujet sain d'un sujet atteint. Dans ce cas, pour certaines pathologies, on se limitera à un diagnostic de sexe ou alors, le couple ne pourra être pris en charge en DPI.
- Le faible nombre de cellules : dans le cas du diagnostic prénatal, le laboratoire de génétique dispose de plusieurs millions de cellules pour chercher l'anomalie. Dans le cas du DPI, toutes les cellules ne sont pas utilisables : certaines cellules ne fixeront pas les sondes utilisées ou n'auront pas de noyaux à analyser, rendant le diagnostic imprécis voire impossible.
- Le risque de contamination : pour faire l'analyse, il faut amplifier l'ADN de l'embryon, or dans certains cas l'ADN amplifié provient d'un autre individu. En effet, l'embryon et par conséquent la biopsie peuvent être contaminés soit par des cellules de la granulosa (contenant donc l'ADN maternel) soit par des spermatozoïdes (contenant l'ADN paternel). Normalement ce risque est quasiment nul du fait de l'utilisation systématique de l'ICSI. La contamination peut venir des cellules du généticien lui-même ou de l'amplification de l'ADN d'un autre embryon, l'ADN amplifié devenant volatile. Pour lutter contre ce phénomène, différentes mesures sont prises comme l'utilisation de laboratoire spécifique avec des flux d'air en continu, le port de casaque, de gants, de masques et de charlottes. Enfin il est déconseillé de réaliser deux DPI le même jour pour deux couples différents de crainte de contaminer le second par l'ADN amplifié du premier. En cas de contamination, quand le laboratoire s'en rend compte, l'embryon est rendu sans résultat donc inutilisable.
- Le risque d'erreur : l'embryon à un stade aussi précoce, présente fréquemment des anomalies chromosomiques qui se corrigeront pour la plupart au cours de sa croissance. Ces anomalies ne sont d'ailleurs pas

présentes dans toutes les cellules, c'est le problème des mosaïques.

Aussi existe-t-il toujours un risque d'erreur lors du rendu des résultats.

Au final, quand le laboratoire rend les résultats, il distingue les embryons à transférer, atteints ou non identifiants. Pour les embryons à transférer, le généticien précisera pour chaque embryon s'il y aura besoin d'un DPN pour confirmer le diagnostic. Dans tous les cas, au moment de la naissance, du sang sera prélevé au cordon afin de confirmer le diagnostic établi en DPI.

Le couple ne saura pas si l'embryon est sain ou porteur sain dans le cas des DPI moléculaires ; de même concernant les embryons sains ou transloqués équilibrés dans le cas des DPI en cytogénétiques.

2.4.3. Placentation et biopsie embryonnaire

Prélever un quart de la masse cellulaire d'un embryon au stade 8 cellules est une manipulation difficile et la question que l'on se pose est de savoir si cette dernière peut avoir des conséquences sur le développement futur de l'embryon et ou du fœtus.

Nous connaissons de nombreuses pathologies liées à l'implantation et la placentation. Pour notre part, nous allons juste développer le point sur la placentation.

Un défaut précoce de la placentation peut être à l'origine des maladies hypertensives de la grossesse, en particulier la pré-éclampsie (PE) et du retard de croissance intra-utérin (RCIU) d'origine vasculaire [24]. Ces pathologies restent rares mais dévoilent des conséquences en termes de morbidité et de mortalité néonatale et maternelle. De plus des anomalies d'insertions placentaires telles que placenta prævia, percreta ou accreta, sont observées lors de certaines grossesses et mènent aussi à de graves conséquences sur les états maternels et néonataux.

La biopsie des cellules embryonnaires intervient à J3 post ponction ovocytaire, au stade où l'embryon n'est pas différencié. Ses cellules sont dites « totipotentes ».

Le premier élément à se différencier dans la morula est le trophoctoderme. Lorsque le blastocyste (embryon à J5) est formé, on peut distinguer le bouton embryonnaire à l'un de ses pôles, alors que le trophoctoderme forme la couche externe de celui-ci [24]. Au contact de la muqueuse utérine, à J6-J7, ce dernier se différencie et donnera, après plusieurs étapes, le trophoblaste puis le placenta.

On peut comprendre alors, qu'une lésion sur les cellules proches des cellules biopsiées lors des manipulations pourrait être à l'origine d'une différenciation anormale de ces cellules entraînant par la suite une anomalie placentaire.

DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

1. Matériel et Méthode

1.1. Matériel

Nous avons réalisé une étude rétrospective à partir de dossiers de patientes suivies dans le centre de procréation médicalement assistée du centre hospitalier Antoine Béchère, à Clamart.

Les dossiers étudiés concernent les patientes ayant eu une FIV/ICSI et un DPI sur la période de 1999 à 2009 (le début de la période d'étude correspondant au début de la pratique du DPI dans ce centre d'AMP)

De Mai 2009 à Septembre 2009, nous avons pu exploiter 86 dossiers dans le groupe DPI et 115 dossiers dans le groupe FIV/ICSI. A noter, 4 patientes ont obtenu 2 grossesses singleton après DPI.

1.2. Méthode

1.2.1. Sélection de la population de l'étude

Les critères d'inclusion ont été établis avant le début de la recherche, afin d'avoir un minimum de biais lors de l'exploitation des résultats.

Nous avons décidé de limiter cette étude aux grossesses singletons afin d'éviter les différents biais pouvant être induits par les grossesses multiples.

Les patientes âgées de moins de 41 ans et ayant une grossesse unique évolutive à l'échographie de 12SA ont été sélectionnées parmi une base de données regroupant toutes les femmes ayant été prises en charge en AMP de 1999 à 2009.

Concernant le groupe de patientes DPI, tous les dossiers des patientes ayant eu recours à cette technique et correspondant aux critères d'inclusion ont été étudiés. Le suivi de ces patientes en AMP s'est réalisé au centre hospitalier Antoine Béchère, et la grossesse a été suivie dans l'hôpital de choix de la patiente selon son lieu d'habitation. Les rapports de grossesse et d'accouchement étaient systématiquement récupérés et classés dans leur dossier.

Concernant le groupe de patiente ICSI, ont été sélectionnées seules les patientes ayant accouché à Antoine Béclère et correspondant aux critères préalablement cités.

1.2.2. Critères de la Grille de données

L'élaboration de la grille de données a été réalisée en fonction des critères principaux, essentiels et nécessaires pour répondre au mieux aux hypothèses (Annexe 1).

Après avoir été élaborée, elle a été validée par Mr le Dr Lamazou Frédéric, directeur de ce mémoire, et Mme Méninat Catherine, sage-femme et guide de ce mémoire.

Les critères étudiés nous renseignent dans un premier temps sur la population d'étude, et par la suite énumèrent les différentes complications rencontrées en cours de grossesse et d'accouchement, les facteurs de risques, ainsi que les issues néonatales

1.2.3. Logiciel de statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Statview.

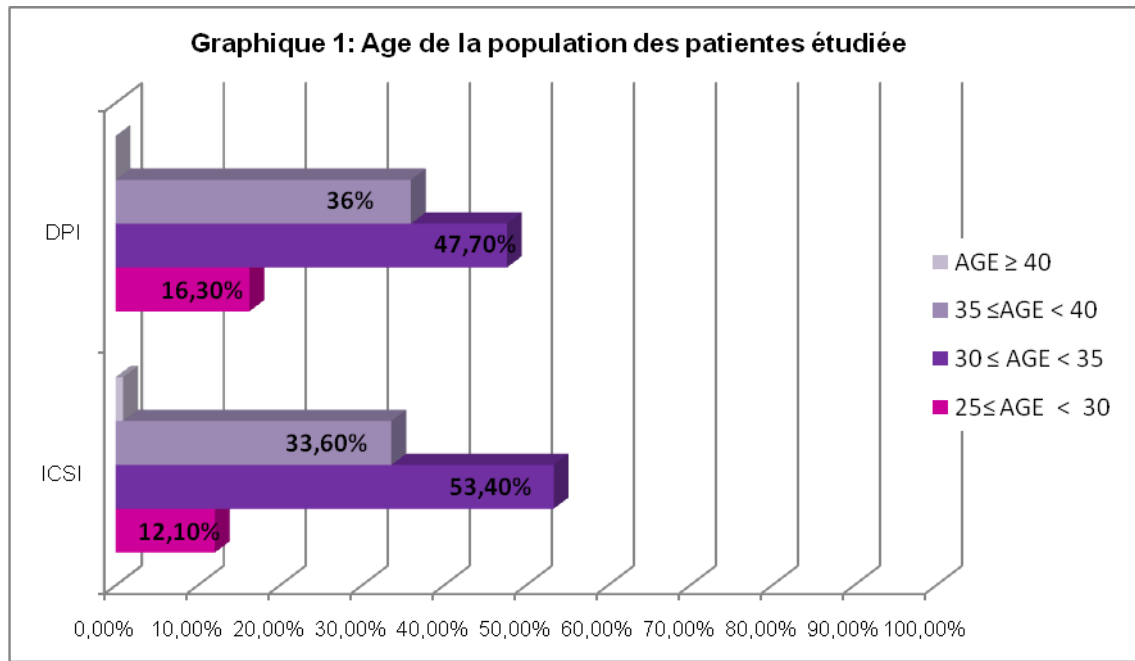
Les tests utilisés sont ceux de Student et de Fisher Exact.

Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif.

2. Présentation des résultats

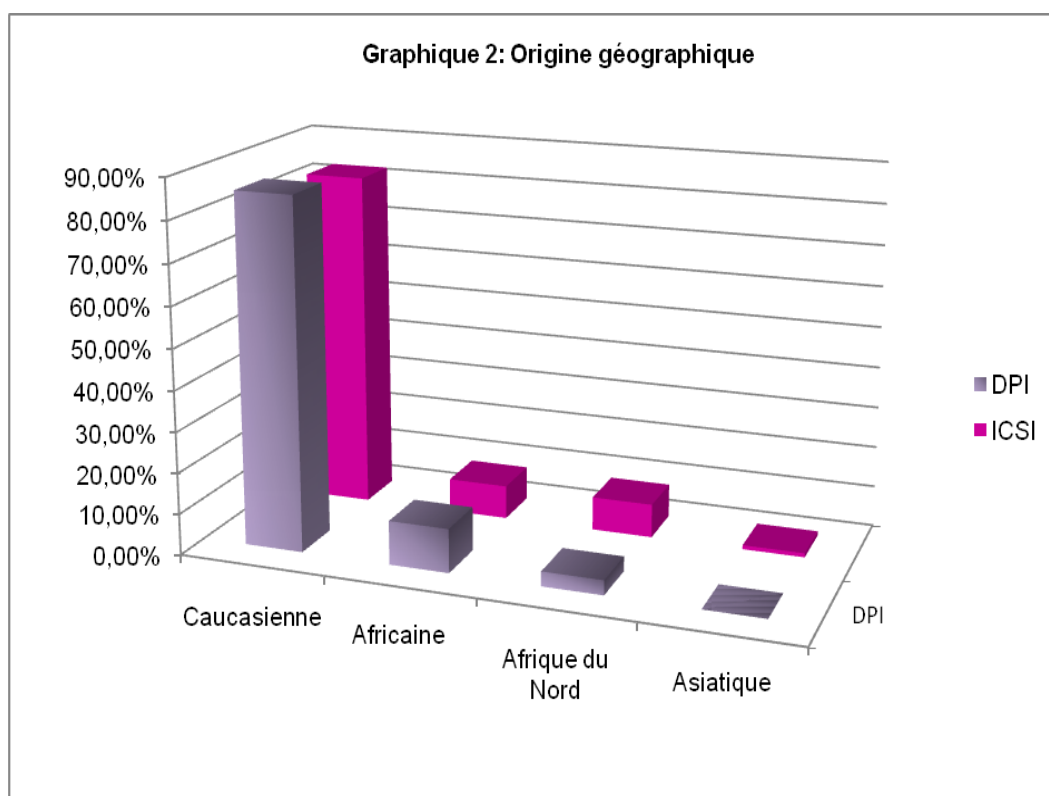
2.1. Caractérisation de la population

2.1.1. Age



- D'après le test de Student, l'âge des patientes dans les deux populations est comparable, avec un âge médian de 33 ans pour la population FIV/ICSI et 32 ans pour la population DPI.
- Un pourcentage élevé de patientes sont âgées de 30 à 35 ans (47% pour les patientes ayant eu recours au DPI versus 53.40% pour les patientes du groupe ICSI). Toutes les patientes du groupe DPI ont moins de 40 ans.

2.1.2. Origine géographique des patientes



- Il n'existe pas de différence statistique significative concernant l'origine ethnique des deux populations étudiées ($p = 0.5$).
- Les patientes sont en majorité caucasiennes (85.70% pour le groupe DPI versus 82.60% pour le groupe ICSI). 10.70% des patientes du groupe DPI viennent d'Afrique et aucune n'est d'origine asiatique contre 8.20% et 1% des patientes issues du groupe ICSI.

2.1.3. Antécédents obstétricaux

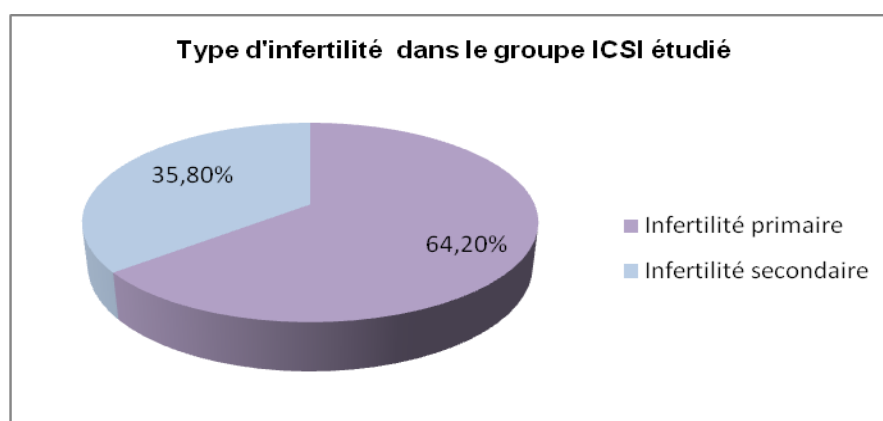
Tableau 1 : Comparaison Gestité/Parité des patientes

ATCD Obstétricaux	ICSI		DPI		p
	Médiane	Extrême	Médiane	Extrême	
Gestité	0	(0-3)	1	(0-6)	$p < 0,001$
Parité	0	(0-3)	0	(0-5)	$p < 0,001$

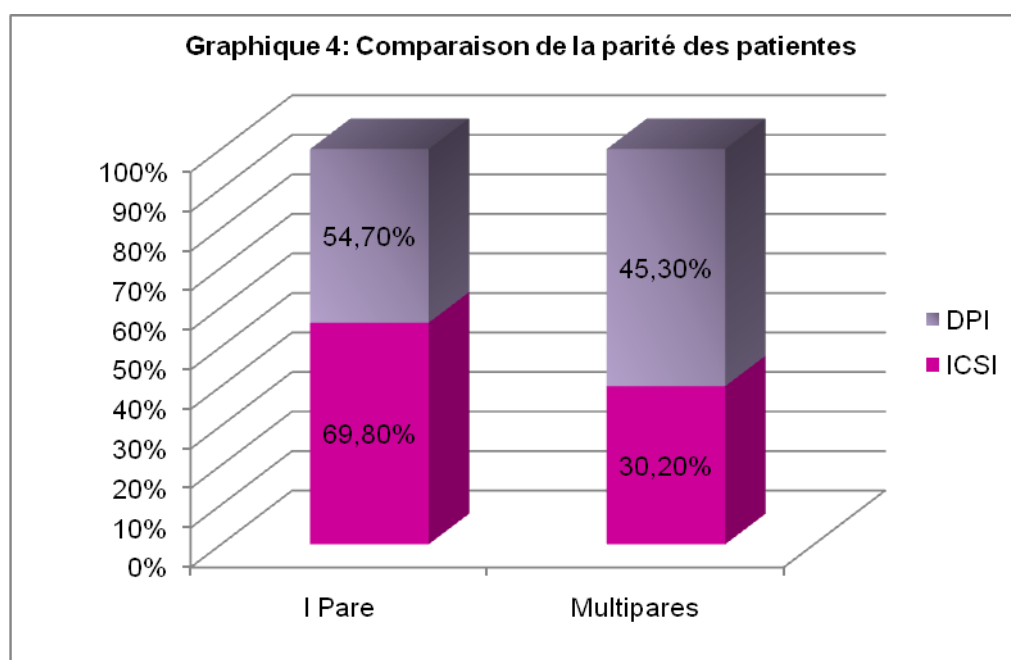
Tableau 2 : ATCD Obstétricaux des patientes issues des deux groupes

	ICSI	DPI
ATCD IVG	5%	5%
ATCD FCS	4%	47%
ATCD MFIU	0%	2,90%
ATCD IMG	0%	58%
ATCD Grossesse	12%	44%

- Il existe une différence significative ($p < 0.001$) concernant la gestité et la parité des patientes issues des deux populations (Tableau 1). 44% des patientes issues du groupe DPI ont un antécédent de grossesse versus 12% pour le groupe ICSI (Tableau 2).
- De même, il existe une différence statistiquement significative (avec $p < 0.001$) concernant le nombre de FCS, de MFIU, d'IMG et sur le nombre de grossesses ultérieures (Tableau 2). Dans le groupe de patientes DPI 47% d'entre elles ont un antécédent de fausse couche spontanée précoce et 58% d'entre elles ont un antécédent d'IMG (Tableau 2).



- La différence de pourcentage concernant les antécédents de grossesse s'explique par le fait que 64.20% des patientes suivies en FIV/ICSI dans notre groupe ont une infertilité primaire en comparaison des patientes prise en charge en DPI qui sont en grande majorité fertiles.



- 45.80% des patientes du groupe DPI sont multipares (antécédent de deux accouchements au moins supérieurs à 22 SA).

2.1.4. Bilan d'infertilité

Les patientes des deux groupes étudiés ont toutes obtenu un bilan d'infertilité du fait de la réalisation d'une FIV inhérente aux techniques d'ICSI et de DPI.

Voici la comparaison des résultats obtenus dans chacun des deux groupes.

Tableau 3 : Paramètres de la reproduction

	ICSI		DPI	
	Médiane	Extrême	Médiane	Extrême
FSH (UI/mL)	6.1	(3.3-15.0)	5.9	(3.6-9.8)
LH (UI/mL)	4.2	(0.5-20.4)	4.3	(1.1-39)
E2 (ng/mL)	25	(7.1-114)	32	(5-108)
AMH (ng/mL)	3.49	(0.4-14.1)	3.70	(0.44-15.30)
CFA (n)	18	(3-66)	19	(8-50)

- On ne retrouve pas de différence statistiquement significative au niveau des différents paramètres étudiés.

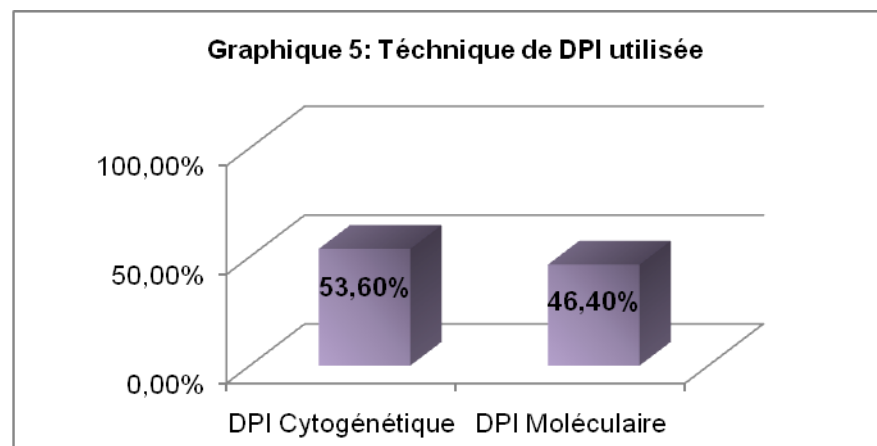
Tableau 4 : Protocole de stimulation utilisé et réponse observée

	ICSI		DPI		p
	Médiane	Extrêmes	Médiane	Extrêmes	
Dose de gonadotrophines	2500	(150-4200)	2500	(750-3900)	0,6
Oestradiolémie le jour de l' HCG	2356	(182-5756)	2656	(1147-5830)	<0,001
Taux de LH le jour de l'HCG	1.4	(0.1-6.6)	1.3	(0.1-6.3)	0,47
Taux de Progestérone le jour de l'HCG	0.71	(0.1-3.0)	0.79	(0.1-2.4)	0,08
Nombre follicules le jour de l'HCG	7	(1-17)	9.5	(3-23)	<0,001
Epaisseur de l'Endomètre le jour de l' hCG	10	(4.5-16)	10.4	(6.3-14)	0,38
Nombre d'ovocytes ponctionnés	10	(1-30)	14	(2-26)	<0,001
Nombre d'ovocytes matures	8	(1-26)	12	(1-26)	0,2
Nombre d'embryons obtenus	6	(1-18)	9	(1-22)	<0,001
Nombre d'embryons biopsies	*	*	6	(1-16)	
Nombre d'embryons transférés	2	(1-3)	2	(1-3)	0,8

- Les protocoles de stimulation utilisés sont comparables.

- Les doses de stimulation utilisées sont comparables.
- La réponse à la stimulation est significativement différente. On retrouve un nombre supérieur de follicules matures dans la population DPI ainsi qu'un nombre d'ovocytes ponctionnés plus élevé.
- De même, on retrouve un nombre plus élevé d'embryons obtenus après FIV chez la population DPI.
- Le nombre médian d'embryons transférés est égal dans les deux populations.

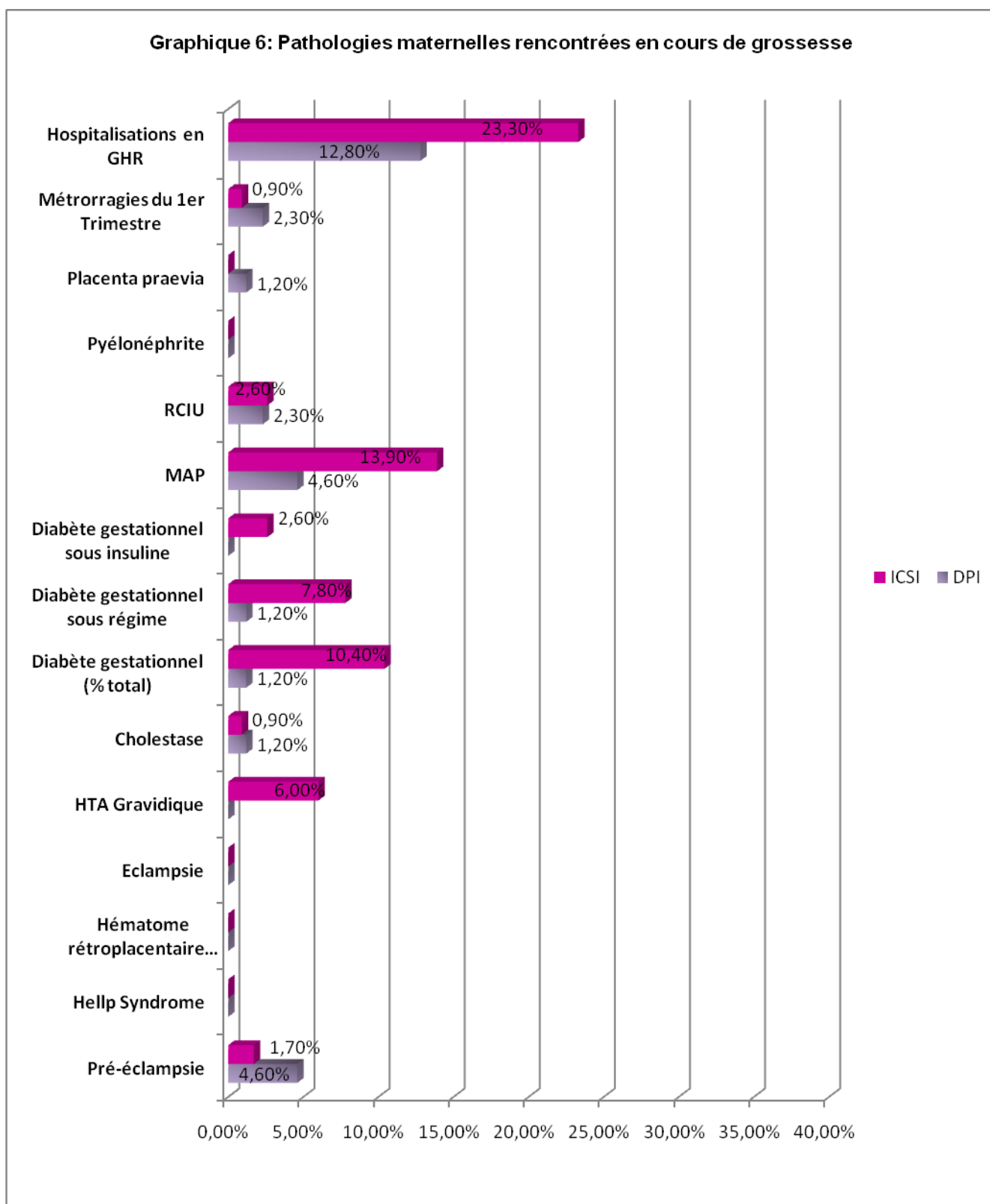
2.1.5. Type de DPI utilisé



- 53.6% des patientes prises en charge en DPI présentaient un problème cytogénétique contre 46.4% une pathologie moléculaire.

2.2. Issues obstétricales

2.2.1. Complications obstétricales rencontrées en cours de grossesse



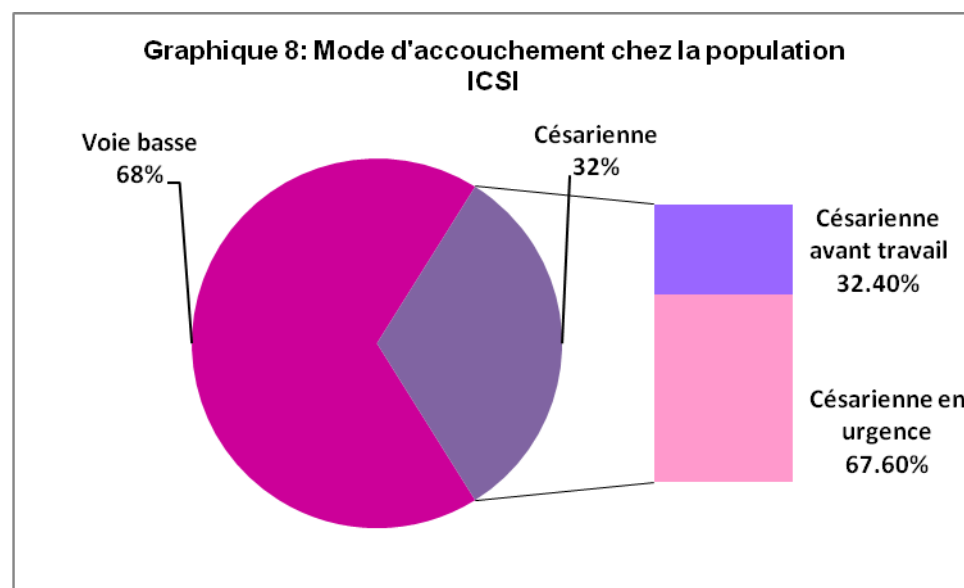
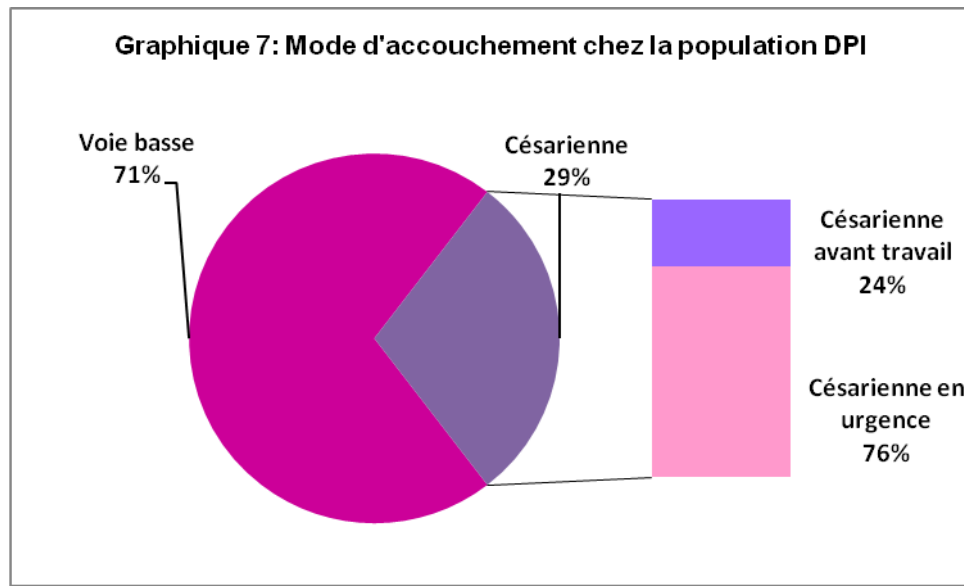
- Il existe une différence statistiquement significative ($p= 0.014$) concernant le nombre d'hospitalisations pendant la grossesse.
- 23.30% des patientes du groupe ICSI ont été hospitalisées en cours de grossesse contre 12.80% dans le groupe DPI.
- Aucune patiente des deux groupes n'a présenté de pyélonéphrite, d'éclampsie, d'Hématome rétro placentaire (HRP) ou de HELLP syndrome.
- Les patientes du groupe ICSI ont un pourcentage plus élevé de menace d'accouchement prématuré (MAP), de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique. Une différence statistiquement significative a été retrouvée concernant ces différentes pathologies.
- Les patientes du groupe DPI ont un pourcentage plus élevé de métrorragies du 1^{er} trimestre, de placenta prævia et de pré éclampsie sans différence statistiquement significative retrouvée.

2.2.2. Issues obstétricales à l'accouchement

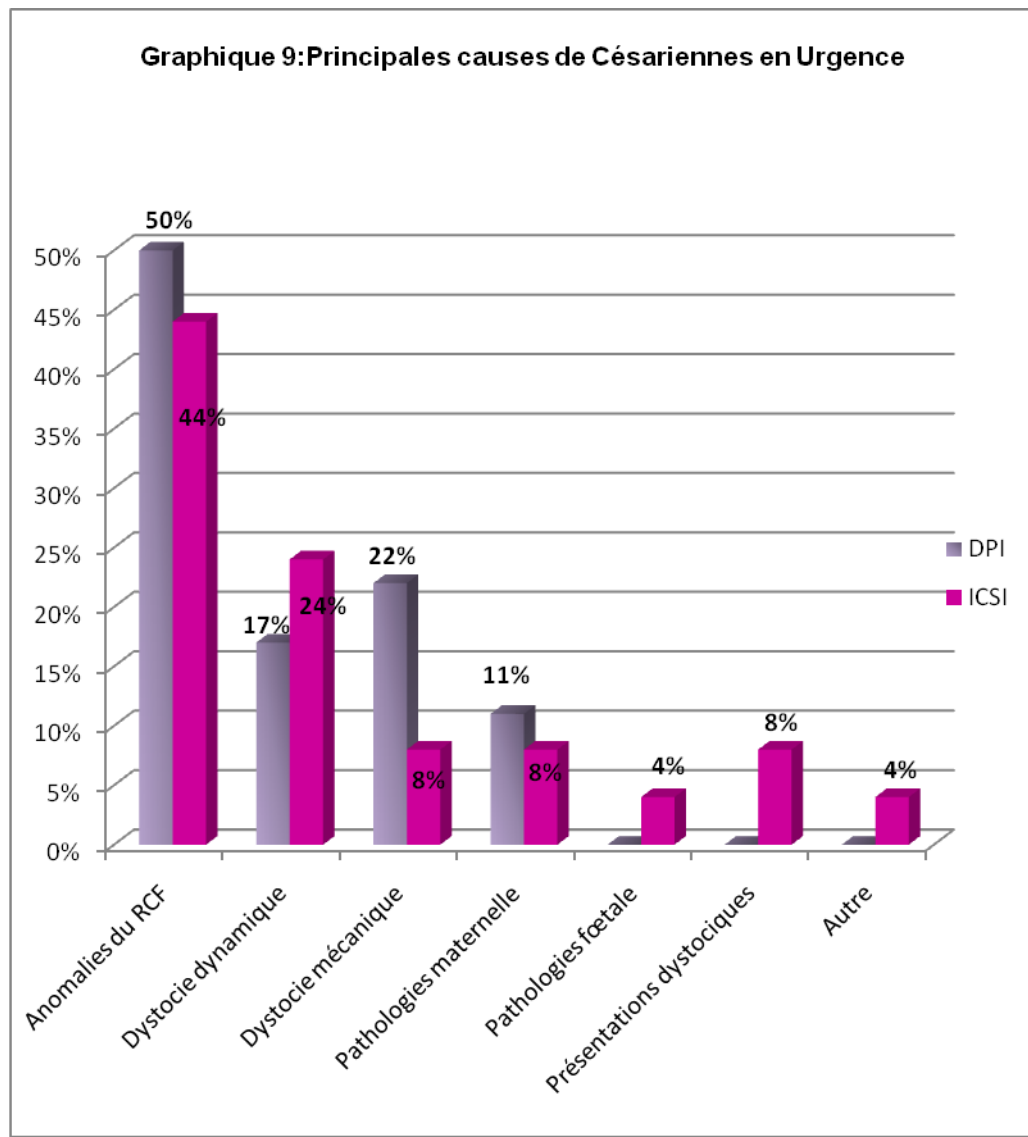
Tableau 5 : Voie d'accouchement

Mode d'accouchement	% DPI	% ICSI
Césarienne (avant travail + en urgence)	29,10%	32,20%
Césarienne avant travail	20,00%	24.30%
Césarienne en urgence	80,00%	75.70%
Accouchements voie basse (instrumentaux + spontanés)	70,90%	67,80%
Voie basse instrumentale	14,70%	20,51%
Accouchement voie basse spontané	85,30%	79,50%

- Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative concernant les différentes voies d'accouchement lors de la comparaison des deux populations étudiées ($p = 0.68$).



- Une grande majorité des césariennes concernent les césariennes en urgence (76% chez la population DPI versus 67.60% chez la population FIV/ICSI).



- La principale cause de césarienne en urgence dans les deux groupes de population étudiée est l'anomalie du rythme cardiaque fœtal pendant le travail ou pendant la surveillance de la grossesse.
- Aucune cause de pathologie fœtale ou de présentation dystocique n'a été retrouvée dans les causes de césarienne en urgence concernant la population DPI.
- Les dystocies dynamiques comprennent, dans notre cas, les stagnations de la dilatation, les échecs de déclenchement. Les dystocies mécaniques prennent en considération, dans notre cas, les disproportions fœtaux-pelviennes, les non progressions de la présentation. Le pourcentage de dystocies dynamiques retrouvées dans

les deux groupes de l'étude est comparable. Concernant les dystocies mécaniques, on observe une différence (bien que statistiquement non significative) entre les deux groupes de l'étude. Avec un taux plus important de dystocies mécaniques pour le groupe DPI (22% versus 8% pour le groupe FIV/ICSI)

- Dans « Autre », notons les césariennes de convenance, associant désir maternel et utérus cicatriciel, dans notre cas.

2.3. Issues néonatales

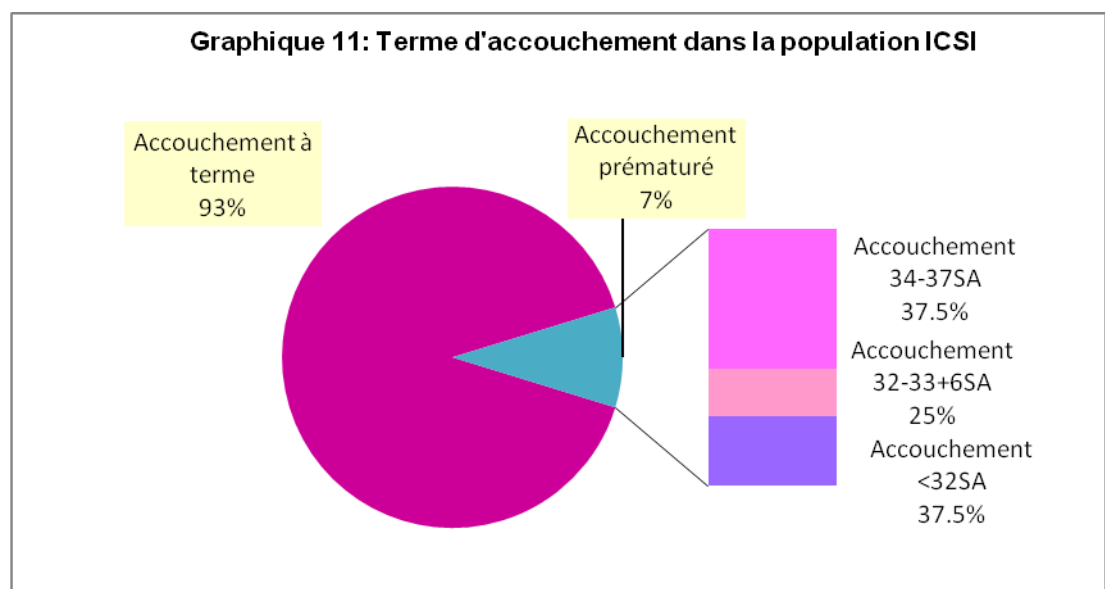
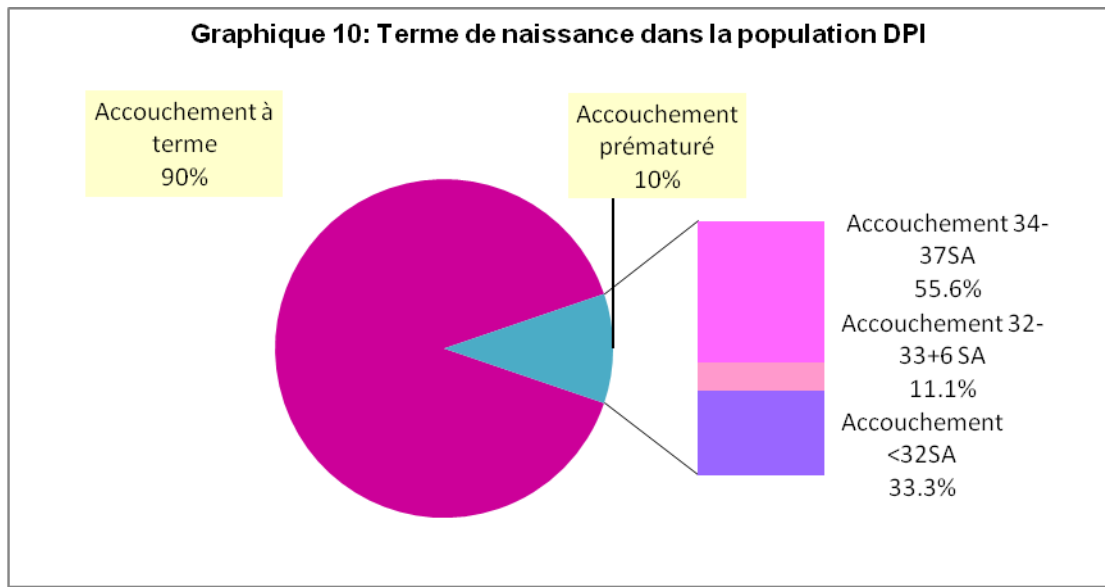
2.3.1. Voie d'accouchement

Tableau 6: Terme et poids moyen de naissance

	DPI		ICSI	
Terme médian de naissance (en SA)	39SA+5 J	278	39SA+4 J	277
Extrêmes (en jours)		(193-295)		(189-294)
Poids de naissance (en grammes)	3415 (970-4360)		3300 (630-4420)	

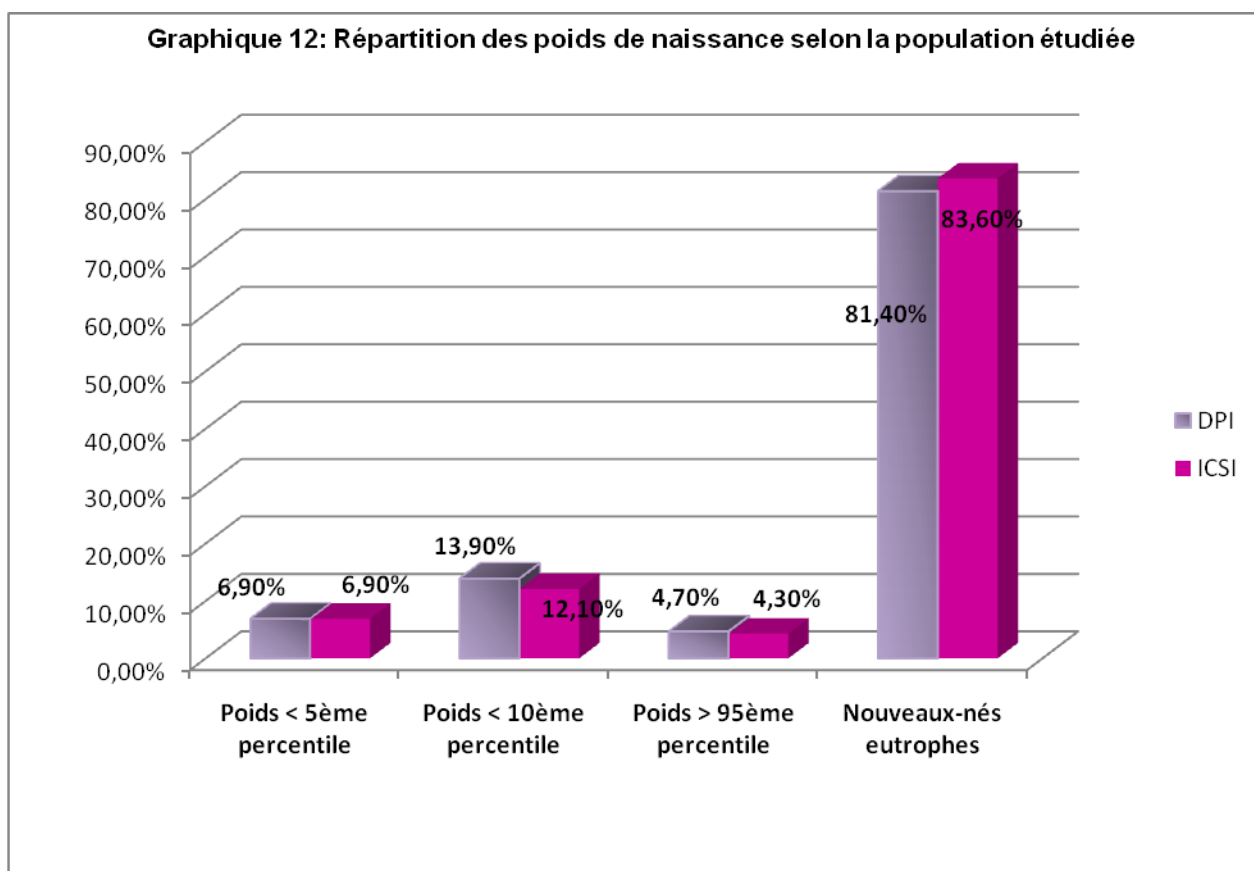
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative retrouvée concernant le terme de naissance dans les deux populations ($p=1$).
- Le poids moyen de naissance est de 3415g pour les nouveau-nés issus de la population de patientes DPI et de 3300g pour les nouveau-nés issus de la population FIV/ICSI.

2.3.2. Terme de naissance et prématurité



- Dans les deux groupes, le taux d'accouchements à terme et celui d'accouchements prématurés sont comparables.
- On ne retrouve pas de différence statistiquement significative concernant les différentes classes de prématurité dans les deux groupes ($p= 1$).

2.3.3. Poids de naissance

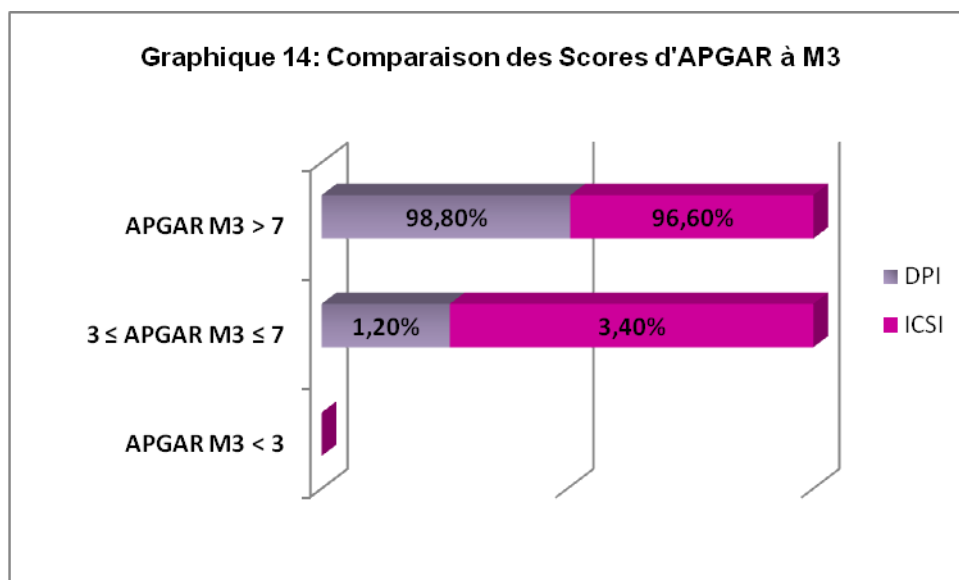
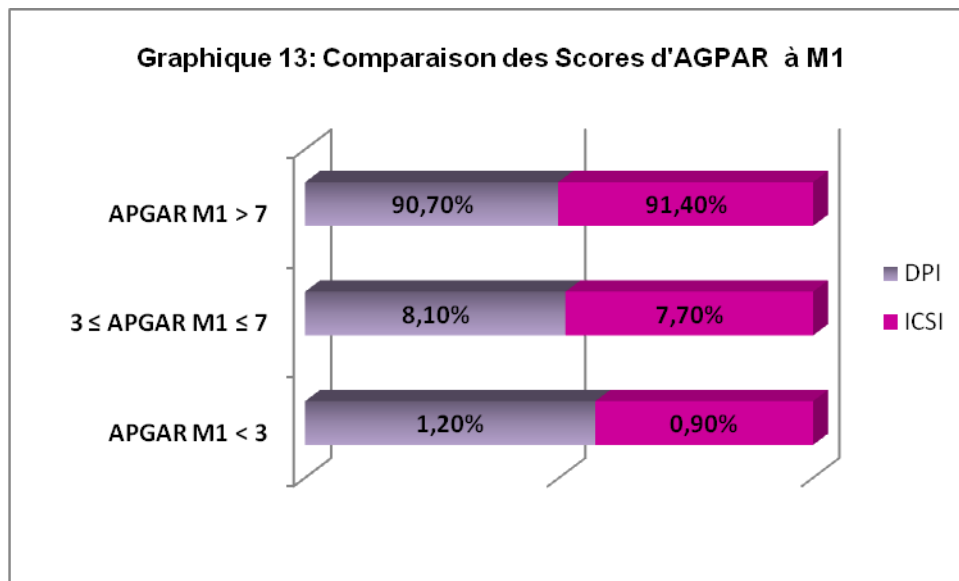


- Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative concernant les poids de naissance dans les deux populations étudiées ($p = 0.96$).

2.3.4. Evaluation de l'état néonatal

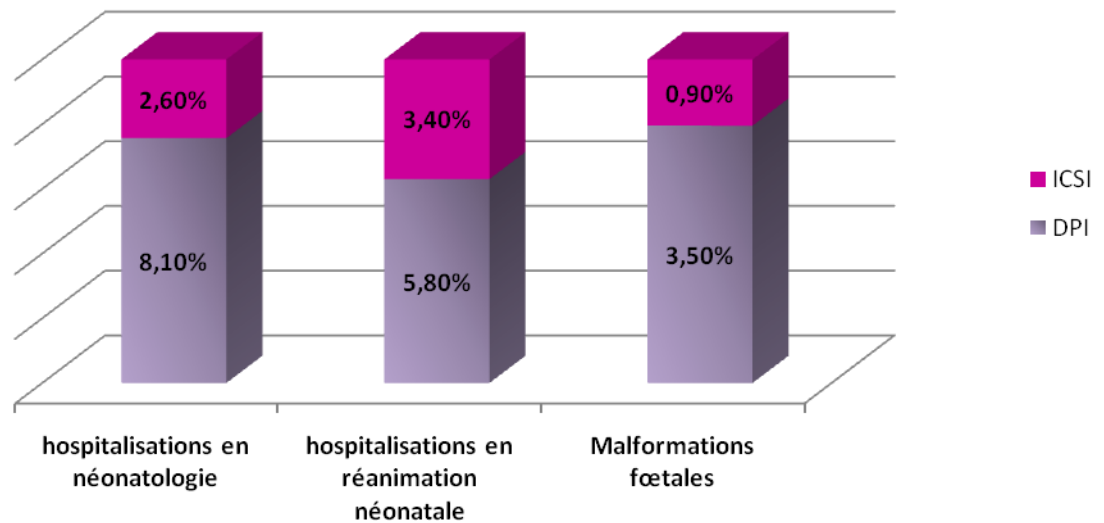
Tableau 7: Evaluation de l'état néonatal à la naissance

Evaluation du score d'APGAR	DPI	% DPI	ICSI	% ICSI
APGAR M1				
Enfants APGAR M1 <3	1	1,20%	1	0,90%
Enfants APGAR M1 entre 3 et 5	1	1,20%	3	2,50%
Enfants APGAR M1 entre 5 et 7	6	6,9%	6	5,20%
Enfants APGAR M1 SUP à 7	78	90,70%	105	91,40%
AGPAR Médian	10 (1-10)		10 (2-10)	
APGAR M3				
Enfants APGAR M3 <3	0	0%	0	0%
Enfants APGAR entre 3 et 5	0	0%	2	1,70%
Enfants APGAR entre 5 et 7	1	1,20%	2	1,70%
Enfants APGAR sup à 7	85	98,80%	111	96,50%
APGAR médian (range)	10 (7-10)		10 (5-10)	
APGAR M5				
Enfants APGAR M5 <3	0		0	
Enfants APGAR entre 3 et 5	0		0	
Enfants APGAR entre 5 et 7	0	0%	1	0,90%
Enfants APGAR sup à 7	86	100%	114	99,10%
APGAR médian (range)	10 (8-10)		10 (6-10)	
APGAR M10				
Enfants APGAR M10 <3	0		0	
Enfants APGAR entre 3 et 5	0		0	
Enfants APGAR entre 5 et 7	0		0	
Enfants APGAR sup à 7	86	100%	115	100%
APGAR médian (range)	10 (10-10)		10 (8-10)	
PH	9	10,40%	36	31%
PH inférieur à 7.0	0		0	
PH médian	7,24 (7,09-7,37)		7,23 (7,03-7,39)	
Lactates	3	3,50%	36	31%
Lactates supérieur à 10	0		0	
Lactates médian	5,2 (2,8-9,53)		4,5 (1,8-9,1)	
BB hospitalisés en néonatalogie	7	8,10%	3	2,60%
BB hospitalisés en réanimation	5	5,80%	4	3,40%
Malformations fœtales	3	3,50%	1	0,90%



- Il n'a pas été montré de différence statistiquement significative concernant les scores d'APGAR à M1 et à M3 de vie (respectivement $p= 0.85$ et $p= 0.64$).

Graphique 15: Comparaison du pourcentage d'Hospitalisations et des malformations retrouvées



- Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le taux d'hospitalisations des nouveau-nés en unité de Néonatalogie ($p= 0.1$), bien que ce pourcentage soit multiplié par 4 pour le groupe de nouveau-nés issus du DPI.
- Le pourcentage d'hospitalisations en unité de Réanimation est comparable dans les deux populations ($p= 0.5$)
- Il n'existe pas de différence statistiquement significative concernant le pourcentage de malformations fœtales observées dans l'étude ($p= 0.32$), bien que ce pourcentage soit multiplié par 3 pour le groupe de nouveau-nés issus du DPI.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

1. Critique de l'étude

Cette étude est une étude rétrospective. Elle en présente donc les biais inhérents à ce type d'étude.

Les informations recueillies dans les dossiers des patientes dépendent des personnes qui remplissent le dossier médical, aussi, nous a-t-il été difficile par moment de retrouver des étiologies de certaines pathologies. Concernant les patientes FIV/ICSI, les données nécessaires ont été recueillies sur le rapport d'accouchement informatisé ce qui diminue les pertes d'informations. Pour les patientes ayant eu un DPI, les données ont été recueillies soit sur le rapport médical d'accouchement informatisé quand ces dernières ont accouché au centre hospitalier Antoine Béchère, soit recueillies par la sage-femme du service d'assistance médicale à la procréation auprès des hôpitaux où ont accouché les patientes.

Dans cette étude, il n'y a pas de perdus de vue, en effet, tous les DPI de la base de donnée de l'hôpital ont été pris en compte dans l'étude. Concernant les patientes ayant eu une FIV/ICSI, seules celles ayant accouché au centre hospitalier Antoine Béchère ont été prises en compte.

Cette étude concerne une longue période, novembre 1999 à novembre 2009, ainsi elle présente un biais. En effet la prise en charge néonatal et le suivi des grossesses ont évolué depuis 10 ans.

L'inconvénient majeur de cette étude concerne l'effectif. Dans les deux populations étudiées, le nombre de patientes incluses est faible : le DPI étant encore une pratique très minoritaire de l'AMP. De plus, il existe un biais de sélection concernant les patientes ayant eu une FIV/ICSI, par l'inclusion unique de celles ayant accouchées au centre hospitalier Antoine Béchère, maternité de type 3.

2. Population de l'étude

L'étude repose sur la comparaison de grossesses issues de deux techniques d'AMP dont la seule différence est la biopsie de cellules embryonnaires lors du DPI.

Deux populations sont donc à distinguer. La population de patientes ayant eu une FIV/ICSI d'une part, et la population de patientes ayant eu un DPI d'autre part.

D'après les résultats obtenus, nos deux populations sont comparables selon les critères de l'âge, de l'origine ethnique et des paramètres de la reproduction. L'indice de masse corporelle est comparable dans les deux populations ($p=0.15$) avec une valeur médiane de 21.26 kg/m^2 pour les patientes prise en charge en ICSI et de 22.13 kg/m^2 pour les patientes prise en charge en DPI. Un contrôle du poids est systématiquement pris en compte lors des décisions de prise en charge du couple en AMP. Les patientes ayant un BMI se situant dans la zone maigreur ou obésité sont dans un premier temps dirigées en consultation diététique où le problème de poids sera exploré et pris en charge par l'unité fonctionnelle du service de chirurgie viscérale. Ce parcours permet une mise au point au niveau diététique, psychologique, endocrinien, cardiologique. Le cas échéant, une prise en charge en chirurgie digestive peut être proposée dans les contextes d'obésité morbide. De la même façon, le sevrage tabagique est le préalable indispensable à toute prise en charge au moyen d'une lettre signée par un tabacologue confirmant l'arrêt total de ce produit.

Les deux populations ne sont cependant pas comparables sur l'ensemble des critères retenus. En effet, en ce qui concerne les antécédents obstétricaux, il existe une différence statistiquement significative ($p < 0.001$). La population de patientes prises en charge en DPI est en effet fertile. On peut dès lors expliquer cette différence retrouvée. Les couples qui se présentent en AMP pour une demande de DPI ont pour la majorité un antécédent d'accouchement supérieur à 22SA (45,3% versus 31% pour les couples pris en charge en FIV/ICSI). Les nulligestes ne représentent en DPI que 33.7%

des patientes, versus 64.2% en ICSI. L'absence de grossesse préalable dans le groupe DPI peut être liée soit à une infertilité primaire liée ou non à la pathologie génétique, soit au désir du couple de ne pas s'exposer au risque d'IMG ou d'avoir un enfant atteint. Notons que sur l'ensemble de notre population de patientes prises en charge en DPI, 8% présentaient un antécédent de fausses couches spontanées précoces à répétition dont la cause était une translocation déséquilibrée. Ajoutons également que 58% présentaient un antécédent d'IMG pour malformation fœtale ou existence d'une pathologie diagnostiquée par échographie et/ou amniocentèse.

Cette constatation peut également expliquer la différence de réponse à la stimulation observée dans cette étude. Les protocoles étaient identiques tant pour les produits administrés que pour les doses injectées. Cependant, on remarque une différence statistiquement significative quant à la réponse de ces patientes. Cette différence s'observe sur le nombre de follicules matures le jour de l'injection de la gonadotrophine chorionique, qui, de ce fait, entraîne une différence sur le nombre d'ovocytes ponctionnés. La différence est aussi observée sur le nombre d'embryons obtenus après la FIV/ICSI.

3. Discussion des hypothèses

3.1. Hypothèse 1 : La biopsie des cellules embryonnaires à t'elle une incidence sur le déroulement de la grossesse ?

Le nombre de jours passés en hospitalisation en GHR peut être un bon reflet de la pathologie obstétricale. Or comme nous pouvons le voir d'après nos résultats, le pourcentage de patientes hospitalisées était significativement plus élevé dans la population FIV/ICSI : 23.30% versus 12.80% dans la population DPI ($p=0.014$). Ces chiffres correspondent à ce qui est rapporté dans la littérature avec un taux moyen de 20% [40].

Cette différence pourrait être liée aux pratiques de la maternité en termes de surveillance de la grossesse et de prise en charge de la pathologie. Les grossesses issues de la FIV/ICSI ont toutes été suivies en maternité de type 3, en comparaison aux grossesses DPI qui ont été suivies en maternité de

type 1, 2 ou 3, dans notre étude. Ainsi, la différence observée peut être liée à une influence du contexte obstétrical lié au type 3.

3.1.1. HTA Gravidique, Pré-éclampsie, HELLP Syndrome, Hématome rétro placentaire et Retard de croissance intra utérin

Au sein de cette étude, nous pouvons constater qu'il existe une différence statistiquement significative en ce qui concerne l'HTA gravidique (6 %, (n=7) en FIV/ICSI versus 0% en DPI) ($p=0.02$). La prévalence de l'HTA gravidique dans la littérature est retrouvée à 4.60%. Ce taux est inférieur à celui retrouvé en FIV/ICSI dans notre étude. Cela peut être lié expliqué par la faible puissance de notre étude.

Dans le groupe ICSI, parmi les 7 patientes ayant eu une HTA gravidique, 1 avait une HTA chronique préalablement traitée qui a nécessité un passage en trithérapie au cours de la grossesse. Elle a par ailleurs développé un diabète gestationnel bien équilibré sous régime. Cette patiente a été césarisée en urgence pour HTA déséquilibrée au terme de 37SA+4 Jours. Parmi les 6 autres patientes, 3 avaient comme facteur de risque un BMI supérieur à 25. Une d'entre elles avait déjà eu une grossesse où aucun antécédent d'HTA gravidique n'avait été signalé. Les autres facteurs de risque rapportés dans la littérature sont les antécédents familiaux d'hypertension artérielle, l'âge inférieur à 18ans ou supérieur à 40ans, un diabète préexistant associé, une néphropathie [10] n'ont pas été retrouvés au sein de cette population.

Il est cependant surprenant d'observer une absence d'HTA gravidique dans le groupe DPI. Ce fait peut être réel mais est probablement lié à un biais de l'étude. Si l'HTA gravidique a bien été contrôlée sous traitement, il est possible qu'elle n'ait pas été inscrite sur les comptes rendus d'accouchement et de grossesse.

Concernant la pré-éclampsie, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Les taux retrouvés correspondent à ceux retrouvés dans la littérature (2-7 % des femmes) [36].

Selon les données retrouvées dans la littérature, de nombreux facteurs de risques peuvent être associés à l'apparition de cette pathologie. Il a été reporté que la pré-éclampsie apparaissait le plus souvent chez les femmes nullipares âgées de moins de 18 ans ou de plus de 40 ans. De plus, le risque augmente chez les femmes dont l'exposition au sperme du conjoint est de courte durée. De ce fait, découle l'augmentation du risque chez les femmes âgées de moins de 20 ans ou chez les femmes ayant recours à l'assistance médicale à la procréation avec sperme du donneur. Dans notre étude, 1 patiente a eu recours au sperme du donneur dans la population FIV/ICSI, cette dernière n'a pas développé de pré-éclampsie mais un œdème important des membres inférieurs au terme de 38SA+ 4 jours sans HTA ni protéinurie associée. Parmi les autres facteurs de risque retenus, notons une HTA chronique ou une maladie vasculaire ou rénale pré existante, ainsi qu'un diabète insulino dépendant pré existant et ou une obésité. Parmi les patientes en surpoids ou obèses de notre étude (n=33), aucune n'a développé de pré-éclampsie. Il en va de même pour les patientes souffrant soit d'un diabète préexistant à la grossesse, soit d'une pathologie vasculaire ou rénale ou encore d'une HTA chronique.

Les 4 patientes ayant développé une pré-éclampsie dans le groupe DPI n'avaient pas de facteur de risque pour cette pathologie, à l'exception du fait que 3 d'entre elles étaient nullipares. Concernant le groupe FIV/ICSI, 2 patientes ont développé cette pathologie en cours de grossesse dont une avait un antécédent d'accouchement à terme d'un enfant eutrophe, sans pathologie rapportée pendant la grossesse.

A noter que sur la totalité des patientes ayant eu une pré-éclampsie, deux d'entre elles ont eu un RCIU diagnostiqué pendant la grossesse. Deux nouveau-nés issus de mère ayant développé cette pathologie ont présenté un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile et 1 nouveau-né a présenté un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile. Toutes les patientes ayant développé cette complication obstétricale pendant la grossesse ont eu soit une césarienne en urgence (lorsque que le terme était trop précoce et/ ou que les conditions locales n'étaient pas favorables), soit un

déclenchement artificiel du travail pour sauvetage maternel dû à l'aggravation de la pathologie.

Dès lors, nous pouvons constater que peu de femmes parmi nos deux populations d'études présentaient des facteurs de risques concernant cette pathologie. En outre, parmi celles ayant des facteurs de risque, aucune n'a développé de pré-éclampsie. Ni la FIV/ICSI, ni le DPI, ne semble, à la vue de ces résultats, augmenter la prévalence de survenue de pré-éclampsie pendant la grossesse.

Nous noterons également qu'aucun HELLP syndrome n'a été retrouvé dans nos deux populations d'étude. Cette pathologie est une complication majeure de la pré-éclampsie sévère (4-12% des pré-éclampsies) qui reste cependant très rare. L'absence de HELPP Syndrome est probablement liée aux faibles effectifs des deux populations étudiées. Mais là encore, le DPI ne semble pas être un facteur favorisant la survenue d'un HELLP Syndrome.

En ce qui concerne l'HRP, aucune de nos patientes n'a développé cette complication obstétricale. La fréquence de survenue de cette complication est de 1% des naissances [21].

Les facteurs de risques qui augmentent cette fréquence de survenue sont nombreux. On note la pré-éclampsie en première ligne, suivie par l'HTA en fin de grossesse. Un antécédent d'HRP lors d'une grossesse précédente augmente aussi cette fréquence avec un risque de récurrence de 10%. De plus, la grande multiparité, l'âge maternel élevé, les traumatismes, l'amniocentèse sont d'autres facteurs pouvant favoriser la survenue d'un HRP.

Nos résultats retrouvés peuvent s'expliquer par le fait que notre population d'étude en FIV/ICSI est pour la majeure partie nullipare. Qui plus est, 99% de ces patientes ont moins de 40 ans. 14% ont eu une amniocentèse réalisée en cours de grossesse et aucune n'a été hospitalisée pour traumatisme. Pour la population prise en charge en DPI, aucune de nos patientes n'est âgée de plus de 40ans.

Les pathologies précédemment citées ne semblent pas avoir de prévalence augmentée lors de notre étude, ce qui est en faveur de l'infirmerie de notre première hypothèse.

3.1.2. Le Diabète

Le diabète dit « gestationnel » apparaît chez 1 à 4% des femmes enceintes. Ceci ne peut cependant revêtir qu'une estimation du fait d'un taux extrêmement variable d'une origine ethnique à une autre [35]. Dans notre étude, une différence significative du taux de diabète gestationnel est observée entre nos deux populations ($p=0.008$) avec un pourcentage plus important dans la population FIV/ICSI (10.40%% versus 1.20%).

Le facteur de risque de l'obésité ($BMI>30$) ou du surpoids ($BMI>25$) est retrouvé chez 22 de nos patientes FIV/ICSI (19.13% de notre population d'étude). Sur ce nombre de patientes, 1 présentait un diabète préexistant et 6 autres ont développé un diabète gestationnel. Concernant le groupe DPI, 11 de nos patientes étaient caractérisées par une obésité ou un surpoids stipulé sur le dossier et aucune d'entre elles n'a développé cette complication obstétricale. 1 patiente du groupe FIV/ICSI et 1 du groupe DPI avaient un antécédent de macrosomie fœtale. La patiente du groupe ICSI a développé un diabète gestationnel.

Les antécédents familiaux ne peuvent être pris en compte dans l'explication de la différence retrouvée car ils n'ont pas été retranscrits de manière systématique dans les rapports de grossesse et d'accouchement.

Cette différence ne peut pas non plus s'expliquer par l'origine ethnique des patientes. En effet, nous savons que les populations d'origine asiatique, indienne et africaine risquent davantage de développer cette complication obstétricale. Or, dans nos populations, l'origine ethnique de nos patientes est comparable.

Il semblerait que le pourcentage important de patientes considérées comme obèses, soit le principal élément expliquant cette différence retrouvée.

Dans notre population de patientes prises en charge en DPI, le pourcentage de patientes ayant développé cette complication en cours de grossesse est

comparable aux chiffres retrouvés dans la littérature. Cet élément rassurant peut nous faire tendre à l'infirmer de notre première hypothèse.

3.1.3. Menace d'accouchement prématuré

13.9% (n=16) de nos patientes en FIV/ICSI ont été hospitalisées pour MAP durant leur grossesse. Aucune d'entre elles n'a été hospitalisée une seconde fois pour la même raison. Parmi ces patientes, 31.25% (n= 8) ont accouché prématurément. Ces patientes ont toutes été hospitalisées pour MAP associée à une RPM. Pour les autres patientes, aucune autre étiologie n'a été reportée.

Dans le groupe DPI, 4.6% (n=4) des patientes ont été hospitalisées pour MAP, toutes associées à une RPM. Ces dernières ont toutes accouché prématurément.

La différence significativement retrouvée entre nos deux populations peut s'expliquer par le fait que notre population en FIV/ICSI présentait davantage de facteurs de risque d'accouchement prématuré. Effectivement, deux des patientes avaient un antécédent de fausse couche tardive et ces deux patientes ont été hospitalisées très précocement au cours de leur grossesse (à 20SA+ 5 jours toutes les deux). Aucune patiente du groupe DPI n'avait d'antécédent de fausse couche tardive, ou d'accouchement prématuré. De plus, nous savons que la conséquence d'une menace d'accouchement prématuré est l'accouchement prématuré. Or il a été montré dans la littérature, qu'une maladie pendant la grossesse, tel qu'un diabète ou une hypertension, était associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré dont la plupart était causé pour une indication maternelle mais pas la totalité [16]. Rappelons que dans notre étude, une différence statistiquement significative a été retrouvée concernant ces deux pathologies. Concernant les autres facteurs de risque, nos deux populations d'étude étaient comparables tant au niveau du BMI, d'une éventuelle surdistension utérine liée à l'apparition d'un hydramnios, qu'à l'apparition de métrorragies au 1^{er} et au 2nd trimestre et non liées à une anomalie

d'insertion placentaire ou bien même concernant les métrorragies du 3eme trimestre associées à une anomalie d'insertion placentaire [19].

Nous ne pouvons cependant prendre en compte les facteurs de risques liés aux caractéristiques socio-économiques, du fait que nous n'avons pas rassemblé ces données lors de notre recueil de données.

Selon l'enquête périnatale effectuée en France en 1998 [5], le taux de MAP correspondait à 38% des hospitalisations en cours de grossesse. Les chiffres retrouvés dans l'étude sont un peu moins élevés (26.3% en DPI versus 36.4% en FIV/ICSI) tout en étant peu différents cependant.

La différence observée concernant les chiffres obtenus pour les patientes prises en charge en DPI peut s'expliquer par l'impact psychologique important de ces grossesses. En effet, l'attitude préventive des médecins qui proposent des arrêts de travail très précoce, ainsi qu'un entourage familial très présent lors de la grossesse sont autant de conditions qui diminuent le risque de MAP.

Aussi pouvons-nous conclure que selon nos résultats, le DPI n'augmente pas l'incidence de MAP. Au contraire, une tendance diminuée est même observée.

3.1.4. Anomalies d'insertion placentaire

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de placenta accreta. Cependant, nous notons 1 patiente ayant un placenta prævia dans la population de patientes prises en charge en DPI. La différence retrouvée n'est pas statistiquement significative et cela du au fait du faible effectif de nos populations ainsi que de la faible incidence de cette complication obstétricale généralement observée dans la littérature (1 placenta prævia sur 200 grossesses [9]).

Dans une étude de Liv Bente Romundstad, parue en Mai 2006 [3], il a été observé une augmentation du risque de placenta prævia chez les patientes ayant recours à l'assistance médicale à la procréation, et cela certainement dû aux traitements utilisés. Ici, nous ne retrouvons pas d'augmentation du

risque de placenta prævia. Le faible effectif de nos populations d'étude en est probablement la raison.

A la vue des résultats ainsi observés, le DPI n'augmenterait pas le risque de placenta prævia, ce qui tend à infirmer notre première hypothèse.

3.1.5. Terme de naissance

Dans cette partie, nous comparerons nos résultats avec des études réalisées parmi une population de femmes n'ayant pas d'antécédents d'infertilité et ayant conçu spontanément ainsi que par rapport à des femmes ayant eu recours à des techniques d'AMP et plus spécifiquement la FIV/ICSI.

Le terme médian d'accouchement pour les deux groupes de notre étude est comparable avec un terme d'accouchement à 39SA+5 jours pour le groupe DPI et un terme à 39SA+ 4jours pour le groupe FIV/ICSI.

Dans la littérature, le terme médian d'accouchement pour la population ayant conçu spontanément est retrouvé à 40SA et pour la population FIV/ICSI à 39SA+4 jours [2].

Une autre étude [12] rapporte un terme moyen de naissance à 38SA+5 jours pour les grossesses issues de FIV/ICSI versus 38SA+6 jours pour les grossesses spontanées ($p=0.06$). Les termes moyens de naissance de notre étude sont respectivement de 39SA+2 jours pour le groupe DPI et de 38SA+6 jours pour le groupe FIV/ICSI.

Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature.

Si nous nous intéressons aux différentes classes de prématurité, nous observons des résultats statistiquement comparables à nos deux groupes d'étude. Nous observons effectivement 3.5% de grande prématurité ($< 32SA$) dans le groupe DPI versus 2.6% dans le groupe FIV/ICSI ($p=0.73$). La moyenne prématurité (32SA-36SA) est de 3.5% pour le groupe DPI, versus 2.6% pour le groupe FIV/ICSI ($p=0.80$). Concernant le taux de prématurité ($< 37SA$), on observe les résultats suivants : 10.5% et 7% ($p=0.30$). La prévalence concernant les grossesses issues des techniques d'AMP, retrouvée dans la littérature est la suivante : 1.3-2.1% pour la grande

prématurité, 6.5-9.2% pour la moyenne prématurité et 5.8-15% pour la prématurité en général. [18]. Nous pouvons constater un taux plus élevé de grande prématurité dans notre population DPI. Cependant, il faut savoir que dans l'étude citée, la distinction de la part de prématurité due à l'intervention obstétricale et au travail spontané n'a pas été reportée. Dans notre étude, nous savons que pour la population DPI, 22.2% des accouchements prématurés étaient dus à un travail spontané, 33.3% à l'intervention obstétricale pour cause maternelle ou fœtale et 44.5% à un RPM. Dans le groupe FIV/ICSI on note respectivement 12.5%, 25% et 62.5%. Concernant la grande prématurité dans le groupe DPI, il s'agissait en particulier de deux RPM précoces et d'un sauvetage maternel et fœtal pour pré éclampsie sévère et RCIU associé.

Travail prématuré spontané	45%
Accouchement provoqué pour pathologie maternelle ou fœtale	30%
Accouchement prématuré dans un contexte de rupture prématuré des membranes	25%

Figure 8: Tableaux extrait de Obstetric precursors of preterm birth [16]

D'après ces résultats, nous pouvons dire que l'incidence d'accouchement prématuré ne semble pas augmentée dans le groupe DPI par rapport au groupe ICSI.

L'hypothèse 1, se trouve donc infirmée pour ce critère.

Cependant, la part d'accouchements prématurés due aux RPM semblerait plus importante dans les deux populations de l'étude contrairement aux chiffres retrouvés dans la littérature. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les RPM sont plus précoces dans nos populations que dans celles observées dans la littérature. De ce fait, l'incidence d'accouchement prématuré augmenterait directement

Concernant les accouchements prématurés dus à une décision obstétricale, pour pathologies maternelle ou fœtale, les chiffres de notre

étude sont comparables à ceux retrouvés pour la population générale dans la littérature. Il semblerait donc que l'incidence de cet interventionnisme obstétrical ne soit pas augmentée dans la population DPI et ICSI.

3.1.6. Voie d'accouchement

29% des patientes du groupe DPI ont accouché par césarienne versus 32% dans le groupe FIV/ICSI. Ces résultats sont comparables ($p=0.60$). La petite différence observée cependant entre nos deux groupes peut s'expliquer par un pourcentage plus élevé de complications obstétricales dans le groupe FIV/ICSI, nécessitant ainsi une décision de césarienne en urgence. De plus, on peut noter un pourcentage plus élevé de présentations dystociques, présentations du siège, qui ont nécessité une césarienne programmée dans ce groupe.

En outre, selon l'enquête périnatalité, [40] le taux de césariennes en France avoisine les 30%. Aussi les résultats de l'étude sont-ils en rapport avec ceux retrouvés dans la littérature. Cependant, les résultats de l'enquête concernent toutes les grossesses confondues, c'est-à-dire, spontanées ou non, singleton ou multiples. Or, nous savons que le taux de césariennes est plus élevé chez les patientes ayant eu recours aux techniques d'AMP, notamment pour les grossesses singletons. Ces résultats ont été retrouvés dans la grande majorité des études publiées sur les techniques d'AMP [18].

Ainsi, il semblerait qu'il n'y ait pas d'augmentation de l'incidence de césarienne dans le groupe de patientes prises en charge en DPI.

D'après tous les critères étudiés précédemment, il semblerait que la manipulation embryonnaire réalisée lors du DPI, ne serait pas la cause directe d'apparition de complications obstétricales en cours de grossesse.

Notre hypothèse 1 est donc infirmée.

3.2. Hypothèse 2 : La biopsie des cellules embryonnaire réalisée lors du DPI à une incidence défavorable sur l'état néonatal à la naissance.

De nombreuses études ont suggéré que les grossesses singletons issues de la FIV et de l'ICSI comportaient davantage de risque de bas poids de naissance et de prématurité, par rapport aux grossesses conçues spontanément [30]. Les raisons pour lesquelles les auteurs ont retrouvé des différences restent encore inconnues à ce jour. Néanmoins, il se pourrait qu'elles s'expliquent par différents facteurs tels que les différentes techniques in-vitro utilisées, les traitements de stimulation employés, ou encore les facteurs d'infertilités retrouvés chez les couples.

Etudions à présent les différents critères de l'état néonatal afin de savoir si une différence est observée concernant nos deux groupes de population étudiée.

3.2.1. Poids de naissance

Le poids médian de naissance dans le groupe d'enfants DPI est de 3415g versus 3300g pour les enfants nés après FIV/ICSI, dans notre étude. La différence retrouvée n'est pas statistiquement significative ($p = 0.51$). Dans la littérature, Bonduelle et al. (1994, 1995), Wisanto et al. (1995, 1997) ainsi que Wennerholm et al. (1996) [7] ont été les premiers à s'intéresser aux conséquences néonatales de l'ICSI versus FIV classique. Ils retrouvent des résultats similaires dans les deux groupes concernant : les bas poids de naissance, la prématurité, les malformations congénitales et les différentes variables de l'état néonatal à la naissance (Apgar, Ph, Lactates). Bonduelle et al. en 2003 [7], ont retrouvé un poids moyen de naissance pour les enfants nés après FIV/ICSI égal à 3292 ± 512.3 g pour les grossesses singletons. Cette même étude indique qu'il n'y aurait pas de différence de poids entre l'ICSI et la FIV classique, et que les risques associés concernant les facteurs masculins d'infertilité ne joueraient pas de rôle déterminé. De plus, l'étude

d'Ombelet et al. en 2005 [30] a révélé un poids moyen de naissance à 3227g+/- 585g.

Dans notre étude, les poids moyens retrouvés sont respectivement de 3299g pour les enfants nés après DPI et de 3239g pour les enfants nés après FIV/ICSI. Par conséquent, la similarité de nos résultats avec ceux de la littérature tendrait à prouver que le DPI n'augmente pas plus le risque d'un poids de naissance inférieur aux grossesses spontanées que la FIV/ICSI. Cependant, nous veillerons à décrire en détail les différentes classes de poids de naissance retrouvés dans l'étude avant de tirer toute conclusion quant à ce critère de poids.

3.2.1.1. Les bas poids de naissance (poids < 2500g)

5.8% (n=5) des enfants nés après DPI ont un poids de naissance inférieur à 2500g versus 7% (n=8) dans la population d'enfants nés après FIV/ICSI (p=0.74). La différence retrouvée n'est pas statistiquement significative.

Dans la littérature, Omvelet et al. relèvent une incidence à 7.9% concernant les poids de naissance inférieurs à 2500g pour les enfants issus de l'ICSI [30]. Bonduelle et al. observent une incidence à 7.2% [6]. Dans la littérature, il est retrouvé un taux compris entre 2.9% et 15.7% pour les enfants issus de l'AMP [18]. Dans une récente étude menée par Liebaers et al. en 2010 [22], l'incidence des poids de naissance inférieur à 2500g pour les enfants nés après DPI est observée à 7.4%.

Bien qu'une petite différence s'observe entre nos résultats sur les enfants DPI et ceux retrouvés par Liebaers, ils demeurent cependant comparables.

3.2.1.2. Les très bas poids de naissance (poids < 1500g)

Dans notre étude, 3.5% (n=3) des enfants nés de DPI versus 1.7% (n=2) des enfants nés de l'ICSI ont un poids de naissance inférieur à 1500g. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p= 0.43)

Selon toutes les études parues concernant les enfants issus des différentes techniques d'AMP, le taux varie entre 1.5% et 3.9% [18] En outre, Liebaers et al. [22] retrouvent un taux à 0.8% concernant les enfants issus du DPI. Bien que nos taux d'accouchements prématurés soient comparables pour ces grossesses DPI, nous ne connaissons cependant pas la part d'accouchements prématurés inférieurs à 32SA dans l'étude publiée par I. Liebaers. Ce fait pourrait expliquer en partie cette différence observée.

Ainsi nos résultats sont comparables et tendent à dire que le DPI n'augmenterait pas l'incidence d'apparition des poids de naissance inférieurs à 2500g et inférieurs à 1500g.

Rappelons cependant que pour les enfants issus de grossesse spontanée, la fréquence est de 0.3% à 2.7%. En comparant les grossesses issues de l'assistance médicale à la procréation et les grossesses obtenues spontanément, les chiffres de fréquence produisent un risque relatif de 3 [18].

Si l'on compare FIV/ICSI et DPI, le risque n'est pas donc augmenté. Toutefois, à la vue de ces résultats, nous ne pouvons pas conclure que le DPI diminuerait l'incidence d'apparition des bas et des très bas poids de naissance en comparaison aux grossesses spontanées. Les résultats retrouvés dans la littérature sont en correspondance avec le terme de naissance observé dans notre étude. En effet, poids et terme de naissance sont directement liés et nous n'avons pas observé de diminution de la fréquence des accouchements prématurés dans la population DPI de notre étude par rapport à la population générale.

3.2.1.3. Hypotrophie néonatale

L'hypotrophie néonatale met en relation le poids de naissance et le terme de naissance.

13.9% (n=12) des enfants nés après DPI ont un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile versus 12.1% (n=14) des enfants nés d'ICSI dans notre étude. Il n'y a pas de différence statistiquement significative retrouvée.

Parmi ces enfants, 2 ont eu un RCIU sans étiologie retrouvée dans le groupe DPI versus 3 dans le groupe ICSI. Aucune pré-éclampsie n'était associée à la grossesse dans le groupe d'enfants DPI hypotrophes versus 2 dans le groupe ICSI (avec 1 RCIU associé). Dans la littérature, la fréquence de l'hypotrophie fœtale est de 1.6%-13.0% dans la population générale, et est retrouvée à un taux de 1.6% et 16.3% dans la population d'enfants nés après AMP, sans qu'aucune théorie ne puisse l'expliquer à ce jour.

Les chiffres observés dans notre étude sont donc comparables à ceux retrouvés dans la littérature.

Notons cependant un pourcentage élevé d'enfants issus du DPI avec un poids inférieur au 5^{ème} percentile (6 des enfants hypotrophes DPI versus 8 enfants issus d'ICSI). Parmi ces enfants, 50% des femmes avaient eu un antécédent d'IVG avec curetage dans le groupe DPI contre aucune patiente prise en charge en FIV/ICSI. Cette constatation est peut être la conséquence d'un endomètre altéré et ainsi moins apte à un développement placentaire de bonne qualité. Une différence constatée entre le poids de naissance entre SET et DET dans les grossesses singletons, a été observée dans l'étude de Petra De Sutter [14]. Cette différence n'était pas liée à l'âge gestationnel car la différence était seulement en moyenne de 3 jours. Selon les auteurs elle pourrait s'expliquer par un développement placentaire de moins bonne qualité dans les grossesses singletons après DET du fait d'un endomètre ayant un plus faible pouvoir implantatoire que dans les grossesses singletons après SET. Rappelons en effet que le pouvoir implantatoire dépend de l'embryon et des paramètres de l'endomètre à la fois.

Par conséquent, la biopsie des cellules embryonnaires réalisée lors du DPI ne serait pas, à la vue de nos résultats, un facteur de risque à l'hypotrophie fœtale constatée à la naissance. En effet, le pourcentage chez les enfants issus d'ICSI est voisin de celui retrouvé en DPI.

Notre hypothèse 2 est donc infirmée quant au critère du poids de naissance des enfants.

3.2.2. Evaluation du Score d'Apgar à M1, M3, M5, M10, pH, Lactates

Le score d'Apgar a une valeur médiane à 10 pour chacun de nos deux groupes d'étude à M1, M3, M5 et M10 de vie.

Pour chaque classe étudiée (Enfants APGAR M1 <3, Enfants APGAR M1 entre 3 et 5, Enfants APGAR M1 entre 5 et 7, Enfants APGAR M1 SUP à 7), il n'a pas été retrouvée de différence statistiquement significative entre nos deux groupes de population étudiés, et cela, à M1, M3, M5 et M 10 de vie.

Dans la littérature, un score d'Apgar médian est observé à 9 pour les enfants issus de FIV/ICSI avec des valeurs extrêmes atteignant 8 et 9 [39]. Dans notre population, à M1, les valeurs extrêmes pour le groupe DPI sont (1-10) versus (2-10) pour le groupe d'enfants nés après FIV/ICSI. Pour essayer de comprendre cette différence observée, on notera que, dans la population d'enfants DPI ayant un Apgar inférieur à 7 à M1 de vie, 4/5 sont nés par césarienne en urgence pour pré-éclampsie et anomalies du RCF et 3/5 sont des prématurés. Autant de facteurs de risque menant à un Apgar diminué à la naissance. Pour la population d'enfants nés après FIV/ICSI, 3 /6 sont nés après césarienne, dont deux en urgence pour dégradation de l'état maternel avec une pré-éclampsie sévère et anomalies du RCF, 2/6 sont des prématurés. Dans une autre étude [30], 0.4% des enfants nés après FIV/ICSI présentent un Apgar inférieur à 5 à M1 de vie. Respectivement 2.3% et 2.6% ont un Apgar inférieur à 5 à M1 de vie dans notre population d'enfants nés après DPI et FIV/ICSI. La différence retrouvée par rapport aux chiffres de la littérature est notable, cependant aucune différence n'est à

relever entre nos deux groupes d'étude, ce qui est rassurant quant à l'effet de la biopsie embryonnaire sur l'état néonatal à la naissance. La différence observée peut être due à un manque de puissance de notre étude, et au taux un peu plus élevé de grande prématurité dans notre population DPI comparée à la population de l'article (3.2% dans notre étude versus 1.6% d'après la littérature).

3.5% (n=3) des enfants nés après DPI ont une valeur de pH inférieure à 7.20 versus 9.5% (n=11) des enfants nés après FIV/ICSI. Aucun cas d'enfants n'a été observé dans nos deux populations d'étude concernant une valeur de pH inférieure à 7.00. La comparaison de ces résultats est difficile à faire, du fait du faible nombre retrouvé de prélèvements dans la population DPI (10.5% des enfants DPI versus 31% dans la population d'enfants FIV/ICSI). Or, la comparaison des complications pendant le travail et l'accouchement, qui sont des indications de réalisation de pH est semblable dans nos deux populations de l'étude.

3.2.3. Hospitalisation en Réanimation

5.80% (n=5) des enfants issus du DPI ont été hospitalisés en réanimation versus 3.40% (n=4) des enfants issus d'ICSI. Bien que l'on observe une différence d'après ces résultats, elle n'est pas significative (p=0.50). Cela résulte certainement du faible effectif de nos deux populations d'étude.

Afin de comprendre un peu mieux cette différence observée, nous observerons à présent les critères d'hospitalisation de ces enfants hospitalisés en réanimation.

Dans le groupe d'enfants DPI, 5 enfants ont été hospitalisés dans l'unité de réanimation. 4 d'entre eux étaient prématurés (tous inférieur à 32SA), et 3 de ces 4 enfants sont nés dans un contexte de RPM supérieur à 72H, d'où un risque infectieux associé. Sur les 5 enfants hospitalisés dans l'unité de réanimation, tous ont reçu des gestes de réanimation pratiqués en salle de naissance.

Dans le groupe d'enfants nés après FIV/ICSI, 4 ont été hospitalisés en réanimation néonatale. La totalité de ces enfants ont bénéficié des gestes de réanimation pratiqués en salle de naissance. Tous ces enfants sont nés prématurément (entre 27SA et 33SA), deux d'entre eux avaient un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile et 1 seul de ces enfants sur les 4, avait un risque infectieux associé à une RPM.

Si l'on compare ces deux groupes d'enfants, on constate que les enfants issus du DPI et hospitalisés en réanimation néonatale sont des enfants dont la prématurité est grande et où le risque infectieux, dû à la rupture prolongée des membranes est important.

Notons que 44.44% des enfants DPI prématurés ont été hospitalisés en réanimation (versus 50% pour les enfants issus d'ICSI). Pour ce groupe d'enfants DPI, les hospitalisations en réanimation ne concernent que les grands prématurés (inférieurs à 32SA). Bien que ces enfants soient eutrophes, ils présentent tous un poids de naissance inférieur à 1500g, ce qui nécessite une prise en charge adaptée.

Dans la littérature [31], on retrouve un taux de prématurité inférieur à 32SA de 1.6% pour la population ICSI versus 1.5% pour les grossesses obtenues spontanément. Dans notre cas, ce taux est légèrement augmenté, notamment pour la population DPI, (3.5% pour les DPI versus 2.6% pour les ICSI) ce qui pourrait expliquer les résultats obtenus dans notre étude concernant les hospitalisations en réanimation, dont le critère principal d'admission est la grande et l'extrême prématurité.

D'après ces résultats, les enfants issus du DPI, ne semblent pas présenter davantage de risques d'être hospitalisés en unité de réanimation néonatale.

Notre deuxième hypothèse semble donc infirmée sur ce critère.

3.2.4. Hospitalisation en Néonatalogie

8.10% (n=7) des enfants issus du DPI ont été hospitalisés en Néonatalogie versus 2.60% (n=3) des enfants issus de FIV/ICSI. Cette différence, bien que notable, n'est cependant pas significativement différente mais peu révéler une tendance ($p=0.1$). A nouveau, le faible effectif de nos populations de l'étude explique sans doute ce fait.

Dans le groupe d'enfants FIV/ICSI, tous avaient un poids de naissance inférieur à 2500g et se trouvaient dans la tranche de la moyenne prématurité (34SA- 35SA+ 6 Jours). 1 enfant avait un Apgar à 6/8/9/10 à la naissance et 1 enfant était né par césarienne pour ARCF et Diabète insulino dépendant mal équilibré. Tous ces facteurs nécessitent une surveillance adaptée en unité de néonatalogie.

Dans le groupe d'enfants DPI, les facteurs de risques qui favorisent une hospitalisation dans un tel service sont moins évidents. On retrouve 1 seul enfant sur les 7 enfants hospitalisés ayant un poids de naissance inférieur à 2500 g. Deux enfants sur les 7 hospitalisés sont des moyens prématurés. Notons que 6 enfants sur 7 ont connu des anomalies du RCF pendant le travail, ce qui a conduit à une césarienne en urgence ou à un accouchement instrumental. De plus, 2 des 7 enfants hospitalisés dans cette unité de soin présentaient une malformation fœtale (Lipome du cou et Tétralogie de Fallot). Cette différence observée est difficilement explicable. En effet, les accouchements des enfants DPI n'ont pas eu lieu dans les mêmes maternités. De plus, chacune obéit à des critères d'admission et de surveillance des nouveau-nés différents, dont nous n'avons pas connaissance. Rappelons également que les motifs d'hospitalisation des ces enfants dans cette unité de soins ne sont pas connus dans notre étude.

Dans la littérature [31], un pourcentage de 19.5% des enfants issus de FIV/ICSI est retrouvé concernant les hospitalisations dans les différents services (Réanimation néonatale + Néonatalogie). Nos résultats révèlent une fréquence moins importante (11,6% pour les enfants DPI, versus 5.20% pour les enfants issus de la FIV/ICSI).

A la vue de ces résultats, il semble se dégager une tendance que les enfants issus du DPI nécessitent plus fréquemment une hospitalisation en néonatalogie que les enfants issus de la FIV/ICSI, même si le seuil de significativité n'est pas atteint. Il conviendrait d'étudier ce point par des études ultérieures à plus large effectif.

3.2.5. Malformations

Nous distinguons dans les malformations deux groupes distincts : les malformations majeures et les malformations mineures.

Dans les deux groupes, aucune des malformations, toutes diagnostiquées préalablement aux échographies, n'a conduit à une interruption médicale de grossesse.

Le pourcentage de malformations, toutes confondues, dans le groupe d'enfants DPI est de 3.5% (n=3), versus 0.9% (n=1) chez les enfants issus de la FIV/ICSI (p= 0.32). Bien que cette différence ne soit pas significative, il reste cependant notable que le pourcentage de malformations dans le groupe d'enfants DPI est plus important. Dans ce groupe, on note 2 malformations mineures qui sont un pied varus équin associé à un souffle au cœur et un lipome cutané du cou ; ainsi qu'1 malformation majeure qui est une Tétralogie de Fallot.

Très peu d'études sur la santé des enfants à la naissance, nés après DPI ont été publiées. Une étude très récente de Liebaers I et al. en 2009 [22] a montré un taux de 2.09% de malformations majeures pour les enfants singletons nés après DPI versus 3.06% pour les enfants nés après FIV/ICSI. Leurs résultats sont comparables aux nôtres concernant la population d'enfants DPI. Le faible taux retrouvé chez les enfants ICSI peu être dû au faible effectif de notre population.

Nos résultats, en comparaison de ceux retrouvés dans la littérature, sont rassurants sur le fait que les malformations observées n'émanent pas directement de la biopsie embryonnaire réalisée lors du DPI.

Notre hypothèse 2 est infirmée sur ce critère.

Sur les différents items étudiés, il n'a pas été retrouvé un taux significativement augmenté de complications néonatales dans le groupe d'enfants DPI.

Notre hypothèse 2 est infirmée.

4. Propositions

Il apparaît au terme de notre étude que les grossesses issues du DPI sont des grossesses sans augmentation de l'incidence de pathologies. De plus, l'état néonatal à la naissance est comparable à celui des grossesses issues de la FIV/ICSI ainsi que des grossesses obtenues spontanément.

Ainsi, le suivi de ces grossesses peut être réalisé par tout personnel médical compétent, c'est-à-dire aussi bien les médecins gynécologues obstétriciens que les sages-femmes. Une surmédicalisation de ces grossesses semble inutile à la vue de nos résultats et ne ferait qu'augmenter le stress maternel. Un suivi échographique normal peut être proposé au couple une fois le diagnostic de grossesse mono évolutive posé et une consultation mensuelle dans une maternité de leur choix peut leur être proposée.

Cependant, une surveillance attentive en salle de travail de ces enfants, par la sage-femme, semblerait être justifiée, à la vue de nos résultats concernant les hospitalisations en néonatalogie. Une surveillance en couveuse par exemple et ou un examen attentif pendant la période du post-partum immédiat pourrait être envisagé. Une sélection des critères de risques de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine serait justifiée et préférée pour ces enfants, pour lesquels nous observons dans notre étude une tendance à l'augmentation d'hospitalisations en néonatalogie.

Notre étude s'intéressait au versant médical de la grossesse. Cependant, il semble important de ne pas oublier que le parcours des ces couples est souvent difficile du fait de l'anomalie génétique présente. En effet

une grande majorité des couples on vécu une IMG ou un décès périnatal. Ainsi, un suivi psychologique pourrait être mis en place, et cela très précocement, afin que le couple vive au mieux cette grossesse. Le rôle des sages-femmes prendrait alors toute son importance.

Dans les centres d'AMP, les médecins ont un rôle dans les gestes techniques, de la stimulation ovarienne au transfert de l'embryon. La sage-femme, quant à elle, pourrait rencontrer les couples avant toute intervention médicale au cours d'un entretien. Ou bien, une fois les protocoles débutés, elle leurs proposerait une entrevue afin d'avoir leur ressenti quant à cette situation. Car n'oublions pas qu'une des compétences de la sage-femme est le dépistage des situations pathologiques de la grossesse. La présence de sages-femmes dans les consultations d'AMP paraît donc très pertinente pour une meilleure prise en charge des patientes.

De même, il pourrait être proposé de manière systématique à ces derniers, l'entretien du 4^{ème} mois. Au cours de celui-ci, la sage-femme recueillerait des informations sur leur état émotionnel, leurs attentes vis-à-vis de cette grossesse et de l'enfant à venir. Un accompagnement adapté serait alors mis en place.

Conclusion

Ce travail de recherche se proposait d'évaluer l'impact de la biopsie embryonnaire, réalisée in vitro, sur l'incidence des pathologies rencontrées au cours de la grossesse ainsi que l'incidence sur l'état néonatal, des enfants nés de cette technique.

Notre étude a mis en avant un élément essentiel pour le suivi de ces grossesses. En effet, d'après nos résultats, la biopsie n'aurait pas de conséquences délétères sur le déroulement de la grossesse et les pathologies éventuellement rencontrées. De plus, elle n'affecterait pas l'état de santé des enfants à la naissance.

Il est évident que ces résultats sont à nuancer, du fait d'un faible effectif de notre population. Il serait donc intéressant d'effectuer une étude avec un nombre plus important de patientes afin de confirmer la validité de nos résultats.

De plus, nous avons axé notre recherche sur l'adaptation à la vie extra utérine de ces enfants et les malformations fœtales éventuelles. Il serait intéressant d'étudier le développement psychomoteur et staturo-pondéral à plus long terme de ces derniers. Une étude, menée en 2008 a tenté d'évaluer ces derniers critères sur 49 enfants, comparé à 66 enfants conçus spontanément. Il semblerait qu'il n'y ait pas de problèmes de santé majeurs retrouvés, mais encore une fois, une étude sur un échantillon plus large serait nécessaire afin de valider ces résultats.

Le DPI semblerait une technique d'AMP avec de belles perspectives d'avenir et un nouvel espoir pour les couples concernés. Cependant, la notion d'eugénisme doit rester présente dans les esprits afin de ne pas observer, dans le futur, des débordements de comportement.

Bibliographie

- (1) BANERJEE, I. A. *Health of children conceived after preimplantation genetic diagnosis: a preliminary outcome study.. Reprod Biomed Online*, 2008/ Vol 16, 376–381
- (2) BELVA, F. *Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born after 32 weeks'gestation) and a spontaneously conceived comparison group. Human reproduction*, 2007, Vol 22/ No 1, 506-515
- (3) BENTE ROMUNDSTAD, Liv. *Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparaisn of ART and non-ART pregnancies in the same mother. Human reproduction*, 2006, Vol 21, 2353-2358
- (4) BEN-YOSEF, D. *PGD- derived human embryonic stem cell lines as a powerful tool for the study of human genetic disosders. Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008, Vol 282, 153-158
- (5) BLONDEL, Béatrice. *Enquête nationale périnatale (1998)* . [en ligne], Paris : Editeur, 2001,[Consulté en Octobre 2009].
<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat/somm1.htm>
- (6) BONDUELLE, M. *Neonatal data on a cohort of 2889 infants born. Human Reproduction*, 2002/ Vol 17, 671-694
- (7) BONDUELLE, M. *Development outcome at 2 years of age for chldren born after ICSI compared with children born after IVF. Human reproduction*, 2003, Vol 18/ No 2, 342-350

- (8) CIELSAK-JANZEM, Jeanine. *Multiple micromanipulations for preimplantation genetic diagnosis do not affect embryo development to the blastocyst stage. Fertility and Sterility*, 2006, vol 85/ No 6, 1826-1829
- (9) DA, W. *Management of symptomatic placenta praevia : a randomized controlled trial of in patient versus out patient expectant management. Am J Obstet Gynecol* , 1996/ Vol 175, 806-811
- (10) DAVEY, DA. *The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am Obstet Gynecol*, 1988/ Vol 158, 892-899
- (11) DE GEYTER, C. *Comparative birth weights of singletons born after assisted reproduction and natural conception in previously infertile women. Human reproduction*, 2006, Vol 21/ No 3, 705-712
- (12) DE NEUBOURG, D. *The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies . Human reproduction*, 2006, Vol 21/ No 4, 1041-1046
- (13) DESMYTTERE, Sonja. *Two-year auxological and medical outcome of singletons born after embryo biopsy applied in preimplantation genetic diagnosis or preimplantation genetic screening. Human reproduction*, 2009, vol 24, 470-476
- (14) DE SUTTER, Petra. *Birthweight of singleton after assisted-reproduction is higer after single-than after double-embryo transfer. Human reproduction*, 2006, Vol 21/ No 10, 2633-2637
- (15) DEVROEY, P. *A revieix of ten years experience of ICSI. Human reproduction*, 2004, Vol 10/ No 1, 19-28

- (16) GOLDENBERG, Robert L. *Epidemiology and cause of preterm birth. Lancet*, 2008, Vol 371, 75-84
- (17) HARDY, Kate. *Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at 8-cell stage. Human reproduction*, Année, volume et/ou numéro, pagination
- (18) HE MERHORST, Frans M. *Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ*, 2004, 1-5
- (19) KRUPA, FG. *Predictors of preterm birth. Int J Gynaecol Obstet* , 2006/ Vol 94, 5-11
- (20) LAND, Joland A. *How should we report on perinatal outcome?. Human reproduction*, 2006, vol 21, 2638-2639
- (21) LANSAC, J. Grossesse qui saigne au troisieme trimestre. In : LANSAC, J, BERGER, C, MAGNIN, G (éd.), *Obstétrique*. Paris : Masson, 2003, 469 p.
- (22) LIEBAERS, i. *Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimpantation genetic diagnosis. Human reproduction*, 2010/ Vol 25, 275-282
- (23) LORA, K. *Preimplantation genetic diagnosis does not increase pregnancy rates in patients at risk for aneuploidy. Fertility and Strerility*, 2006, vol 85/No 1, 51-56
- (24) MERVIEL, Philippe. *Implantation et placentation: conséquences en terme de santé publique*. In : DUMONT, A, BREART, G (éd), *Implantation et placentation*. Paris : Masson, 2001, 372 p.

- (25) MERVIEL, Philippe. Pré-éclampsie. In : BERKANE, N, BOULANGER.H, PERIER, J.F, MERVIEL, P, UZAN, S (éd.), *Implantation et placentation*. Paris : Masson, 2001, 372 p.
- (26) MERVIEL, Philippe. *Assistance médicale à la procréation*. Paris : Edition ESKA, 2006, 331p.
- (27) MONK, m. *Preimplantation diagnosis of deficiency of hypoxanthine phosphoribosyl tranferase in a mouse model for Lesch-Nylan syndrome*. *Lancet*, 1987, vol 22, 423-425
- (28) NYBOE ANDERSON, A. *Assited reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE*. *hUMAN REPRODUCTION*, 2008? vol 23, 756-771
- (29) OLIVENNES , F. *Assistance médicale à la procréation*. Paris : Masson, 2006, 222p.
- (30) OMBELET, Williem. *Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin birth: a comparative analysis*. *Reproductive BioMedecine Online*, 2005, Vol 11/ No 1, 76-85
- (31) OMBELET, Williem. *Perinatal outcome of ICSI pregnancies compared with a matched group of natural conception pregnancies in Flanders (Belguim): a cohort study*. *Reproductive BioMedecine Online*, 2005, Vol 11/ No 2, 244-253
- (32) OMBELET, Williem. *Perinatal outcome of 12 021 singleton and 3108 twin births*. *Human reproduction*, 2006, Vol 21/ No 4, 1025-1032

- (33) PORCU-BUISSON, G. *Place de l'assistance médicale à la procréation. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2009, vol 38, 43-52
- (34) RECHITSKY, S. *Preimplantation genetic diagnosis with HLA matching. Reproductive BioMedecine online*, 2004, vol 9/No 2, 210-221
- (35) REECE, E. *Gestational diabetes: the need for a common ground. The lancet*, 2009/ Vol 373, 1789-1797
- (36) SIBAI, Baha. *Pr-eclampsia. Lancet*, 2005, Vol 365, 785-799
- (37) TARIN, J.J. *Embryo biopsy strategies for preimplantation diagnosis. Fertil Steril*, 1993, Vol 59, 943-952
- (38) VAN STEIRTEGHEM, A. *Follow-up of children born after ICSI. Human reproduction*, 2002, Vol 8/ No 2, 111-116
- (39) WILLIAM, M. *Obstetric Outcomes and Congenital Abnormalities After In Vitro Maturation, In Vitro Fertilization, and Intracytoplasmic Sperm Injection. Obstetrics and Gynecology*, 2007, Vol 110/ No 4, 885-891
- (40) ZEITLIN, Jennifer. *European perinatal health report*. [en ligne], Paris : Editeur, 2008, [Consulté en Octobre 2009]. <http://www.europeristat.com/>

Annexes

Annexe 1 : Critères de recueil de

données

Renseignements généraux

Nom de la
patiente
Méthode PMA
Année
Age
Indication
DPI
BMI
FSH
AMH
CFA
Nombre
d'ovocytes
Taux de
fécondation
Nombre
d'embryons
transférés
Qualité
embryonnaire
Gestité
Parité

Antécédents obstétricaux

Grossesse
pathologies
éventuelles
issue obstétricale
poids naissance

Grossesse actuelle

Prise de poids
Complications
Terme d'apparition de la complication
Cerclage éventuel
RAC
Echographie T1
Echographie T2
Echographie T3
Hospitalisation
Terme d'hospitalisation
Mode d'entrée en travail
Cause de déclenchement
Voie d'accouchement (voie basse, césarienne ou
Instrumentale)
Motif de la voie d'accouchement

Issues néonatales

Poids de naissance
Percentiles
APGAR M1
APGAR M3
APGAR M5 APGAR M10
pH
Lactates
Gestes de réanimation
pratiquée
Hospitalisation en
réanimation
Hospitalisation en
néonatalogie
Malformations

Annexe 2 : Abréviations

AMH : Hormone antimüllérienne

AMP : Assistance médicale à la procréation

CHU : Centre hospitalier universitaire

DET : Double embryon transfert

DPI : Diagnostic préimplantatoire

E2 : Œstradiol

FIV/ICSI : Fécondation in vitro avec injection intra cytoplasmique d'un spermatozoïde

FSH : Hormone de la stimulation folliculaire

HRP : Hématome rétro placentaire

HTA : Hyper tension artérielle

IMC/ BMI : Indice de masse corporel

IMG : Interruption médicale de grossesse

LH : Luthénil Hormone

MAP : Menace d'accouchement prématuré

PE : Pré-éclampsie

RCF : Rythme cardiaque fœtal

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SA : Semaine d'aménorrhée

SET : Single embryon transfert

VIH : Virus de l'immunodéficience acquise